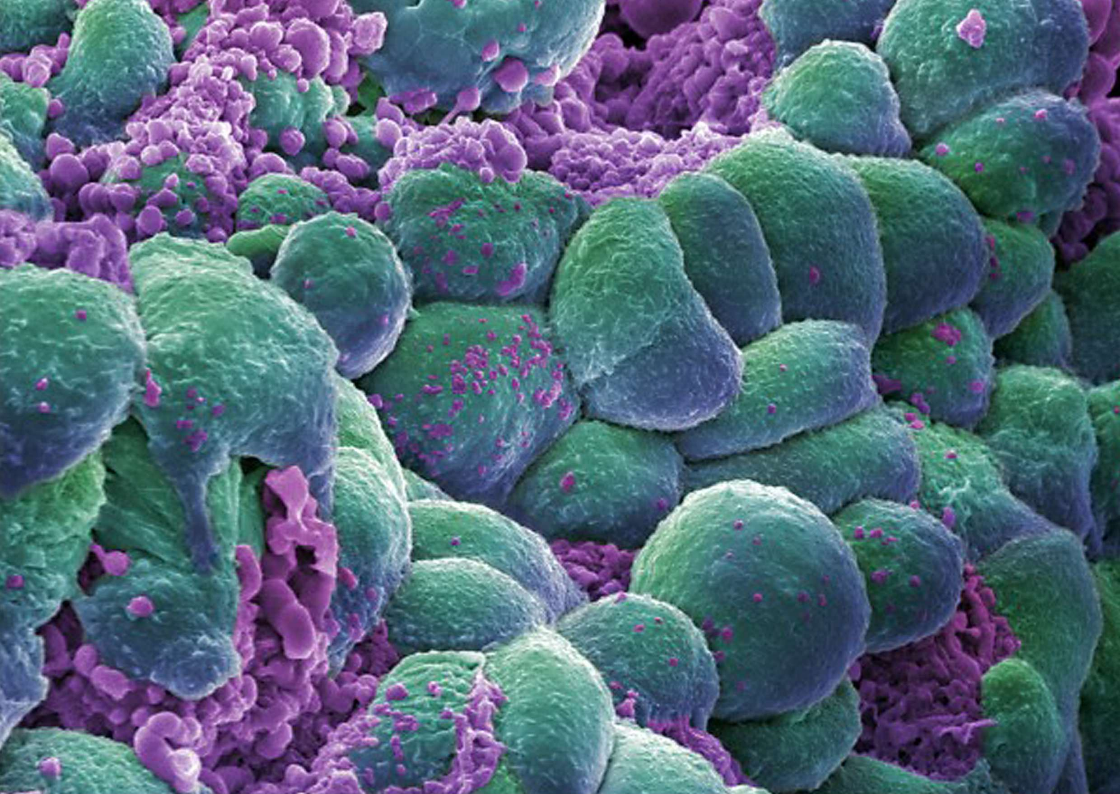


مقدمة قصيرة جدًّا

السرطان

نيكولاس جيمس

السرطان

السرطان

مقدمة قصيرة جدًّا

تأليف
نيكولاس جيمس

ترجمة
د. أسامة فاروق حسن

مراجعة
أميرة علي عبد الصادق

هنداوي

السرطان

نيكولاس جيمس

Cancer

Nicholas James

الطبعة الأولى ٢٠١٣م
رقم إيداع ٢٠١٢/٢١٨١٤
جميع الحقوق محفوظة للناشر مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة
المشهرة برقم ٨٨٦٢ بتاريخ ٢٦ / ٨ / ٢٠١٢

مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة
إن مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة غير مسئولة عن آراء المؤلف وأفكاره
وإنما يعبِّر الكتاب عن آراء مؤلفه
٥٤ عمارات الفتح، حي السفارات، مدينة نصر ١١٤٧١، القاهرة
جمهورية مصر العربية
تليفون: ٢٢٧٠٦٣٥٢ ٢٠٢ + **فاكس:** ٣٥٣٦٥٨٥٣ ٢٠٢ +
البريد الإلكتروني: hindawi@hindawi.org
الموقع الإلكتروني: http://www.hindawi.org

جيمس، نيكولاس.
السرطان: مقدمة قصيرة جدًّا/تأليف نيكولاس جيمس.
تدمك: ٢ ١٩٨ ٧١٩ ٩٧٧ ٩٧٨

١-السرطان (مرض)

أ-العنوان

٦١٦,٩٩٤

تصميم الغلاف: إيهاب سالم.

المحتويات

شكر وتقدير

إن تأليف كتاب ولو كان صغيرًا كهذا الكتاب مهمة جد شاقة. وأود أن أعرب عن شكري وامتناني للمعونة والمؤازرة التي قدمتها لي زوجتي أليسون وأسرتي عندما منحوني الوقت والحرية اللذين كنت في حاجة إليهما كي أكتب هذا الكتاب. وأود أيضًا الإعراب عن شكري لوالديّ على إسهاماتهما الهائلة في دعم تعليمي، التي جاءت كثيرًا في مقابل تضحيات شخصية عظيمة.

الفصل الأول

حجم مشكلة السرطان

السرطان مرض شائع، بل هو شديد الشيوع. في عام ٢٠٠٨، شُخِّص المرض لدى ما يقرب من ١٢,٧ مليون نسمة، توفي منهم ٧,٩ ملايين شخص، فشكّلوا ما يقرب من ١٣٪ من إجمالي الوفيات في ذلك العام. وبالرغم من الاعتقاد أن السرطان مرض يصيب كبار السن في البلدان صاحبة الاقتصاد الأكثر ثراءً، فإن حوالي ٧٠٪ من تلك الوفيات وقعت في البلدان ذات الدخول المنخفضة أو المتوسطة. ويصيب السرطان كلا الجنسين وجميع الأعراق، الغنية منها والفقيرة على السواء. يخشى الناس من تشخيص المرض، إذ يعتبره المصابون به (وكثيرًا ما يكون هذا الافتراض صائبًا) حكمًا بالإعدام. والمرض ذاته وعلاجه من الأسباب الكبرى للألم والاكتئاب. فعلاج السرطان عبء هائل على أنظمة الرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم، ويعد المرض من الأسباب الرئيسية لفقدان القدرة الإنتاجية في القوى العاملة نتيجة للوفاة المبكرة. وسوف نلقي في هذا الفصل نظرة عامة على مشكلة السرطان، مع التركيز على بعض أنواع السرطان الأكثر شيوعًا حتى نوضح للقارئ حجم التباين في أعداد المصابين به في أنحاء العالم. وأي مرض يصيب هذا العدد الهائل من الأفراد ستكون له علاوة على ذلك آثار اقتصادية خطيرة، لهذا سنسلط في هذا الفصل أيضًا الضوء على بعض الأساليب التي تتفاعل من خلالها الخدمات الصحية مع الاقتصاد، وهي نقاط سوف نعرضها بمزيد من التفصيل في فصول لاحقة. وتلقي دراسة أنماط معدلات الإصابة بالسرطان ضوءًا مثيرًا للغاية على أسباب مرض السرطان (التي يتناولها الفصل الثاني بالتفصيل). أيضًا سوف نلقي الضوء على بعض الروابط الأكثر إثارة للدهشة في هذا الفصل.

تشكل رعاية مرضى السرطان والأبحاث التي تجرى عليه أيضًا عناصر مهمة في النشاط الصناعي. فنصف إجمالي العقاقير التي تستخدم في التجارب السريرية خاصة

بالسرطان، وقد قُدِّرت السوق العالمية لجميع أدوية السرطان بقيمة ٤٨ مليار دولار عام ٢٠٠٨ بعد أن كانت ٣٤٫٦ مليارًا عام ٢٠٠٦. ويتوقع المحللون أن يتجاوز حجم النمو نسبة ١٠٪ سنويًّا في الفترة من عام ٢٠١٠ إلى ٢٠١٥. وفي كل عام تنفق الصناعة الدوائية ما بين ٦٫٥ إلى ٨ مليارات دولار على أبحاث أدوية السرطان وتطويرها. ويجعل هذا المبلغ ما تنفقه الحكومات والجهات البحثية الخيرية على تطوير الأدوية هزيلًا، ما قد يعني أن الأدوية الجديدة تتركز في المجالات التي تحقق أعلى تأثير تجاري، لا على تلك التي تؤثر في الصحة العامة. وتعد شركات الدواء صاحبة عقاقير السرطان الناجحة من كبرى المؤسسات التجارية على مستوى العالم. أما شركات التكنولوجيا الحيوية التي لا تمتلك منتجات رائجة، لكنها تعمل على نحو واعد للوصول إلى عقار للسرطان، فيمكن أن تبلغ قيمتها مليارات الدولارات لا لشيء إلا لاحتمال أن يُرخَّص هذا العقار في أي وقت لاحق كعلاج للسرطان. وهناك ما لا يقل عن ١٩ عقارًا مضادًّا للسرطان تجاوزت مبيعات كل واحد منها مليار دولار عام ٢٠٠٩، وهو رقم يشكل عبئًا جسيمًا على الأنظمة الصحية حتى في أكثر بلدان العالم ثراءً التي تتحمل عبء شراء تلك الأدوية لمرضاها.

على الجانب الآخر، فإن قدرة ما يقرب من ثلث عدد مرضى السرطان على الوصول إلى علاج فعال محدودة للغاية، وترتفع هذه النسبة في أفقر بلدان العالم إلى أكثر من نصف المرضى. وبمضينا قدمًا على هذا المنوال، ربما يصل بنا الحال — مع تزايد عدد كبار السن وارتفاع أسعار الأدوية — إلى وقت لا يتاح فيه العلاج الدوائي «الأكثر تطورًا» إلا للشريحة الأكثر ثراءً في أكثر النظم الاقتصادية ثراءً. بدلًا من ذلك، ربما يتيح تنبؤ أفضل بالاستجابة للعلاج خيارات علاجية موجهة لكل فرد على حدة، مما يقلل التكاليف الناتجة عن العلاج غير الضروري أو غير الفعال. فعلى عكس السيارات أو أجهزة الكمبيوتر مثلًا، التي نتوقع منها أن تؤدي عملها في كل مرة نستخدمها فيها، لا تنجح معظم أدوية السرطان إلا مع نسبة من المرضى. أما مرضى المراحل المتقدمة، الذين يكون الهدف من العلاج معهم تخفيف أعراض المرض أو تحسين جودة حياتهم، فربما تقل هذه النسبة كثيرًا عن ٥٠٪، ومن ثم فإن غالبية العلاجات قد تكون بلا فائدة، أو ما هو أكثر من ذلك في الواقع؛ إذ إنها قد تتسبب في آثار جانبية دون أن تحقق أي منفعة. لذا، فإن القدرة على تحديد المرضى الذين يحتمل أن يستفيدوا من العلاج قبل تقديمه لهم أمر بالغ الجدوى من ناحية التكلفة ومن الناحية العلاجية، ولهذا صار هذا الأمر موضع اهتمام رئيسي لأبحاث السرطان التي تجري حاليًّا (انظر الفصلين الرابع والخامس).

علاوة على ذلك، استحوذ السرطان على اهتمام جامعات العالم وأوساطه الأكاديمية. ففي عام ١٩٦١، تعهد جون كنيدي بإرسال إنسان إلى القمر بحلول نهاية ذلك العقد. وبعدها بتسع سنوات، سار نيل أرمسترونج وباز ألدرين فوق سطح القمر. وبعدها بعشر سنوات، في عام ١٩٧١، أطلق نيكسون تعهدًا مماثلًا بإعلانه «الحرب» على السرطان. وفيما يشبه كثيرًا «الحرب على الإرهاب» التي أُعلِنت حديثًا، فإن إعلان الحرب على مشكلة عالمية متعددة الأوجه لم يحقق سوى نجاح جزئي على أفضل تقدير. فتعهد نيكسون المبدئي كان بمبلغ يقترب من ١٠٠ مليون دولار، وكان هذا الرقم يبدو أشبه بثروة طائلة في ذلك الوقت، غير أنه تبين فيما بعد أنه بالكاد يعالج الأمر سطحيًّا فقط. ومنذ عام ١٩٧١، كان هناك المزيد من مليارات الدولارات التي أنفقت على الأبحاث، لكن بعد أكثر من ثلاثين عامًا، لا يزال السرطان واحدًا من أهم أسباب الوفاة في أنحاء العالم، إذ يصاب به حوالي شخص من بين كل ٣ أشخاص في البلدان المتقدمة، ويتوفى بسببه في البلدان الغربية واحد من كل خمسة أشخاص. من الواضح أن مداواة السرطان أصعب من «علم الصواريخ».

تنفق الدول بجميع أنحاء العالم مبالغ طائلة على أبحاث تدور حول أسباب السرطان وعلاجه. ففي عامي ٢٠٠٩ / ٢٠١٠، أنفق المعهد الأمريكي القومي للسرطان ٤٫٧ مليارات دولار على أبحاث السرطان، وكان المبلغ المناظر الذي أنفقته أوروبا حوالي ١٫٤ مليار يورو. وفي المملكة المتحدة، يعد أكبر منفق في هذا المجال «مؤسسة أبحاث السرطان بالمملكة المتحدة»، وهي واحدة من كبرى المؤسسات البريطانية الخيرية، التي حققت في عام ٢٠١٠ دخلًا سنويًّا من التبرعات يزيد عن ٥٠٠ مليون جنيه استرليني، مما يعكس الأهمية التي تُمنَح لمسألة البحث عن أسباب السرطان والعلاجات الناجعة له بين قطاع أكبر من السكان (غير أن المتلقي الأساسي للتبرعات العامة هو الحيوانات لا البشر!) وبالرغم من هذا الإنفاق الهائل على الأبحاث، فما زلنا لا نفهم بحق السبب وراء نسبة هائلة من أنواع السرطان. علاوة على ذلك، وبالرغم مما أُنفِق من مال على العقاقير وأبحاثها، نجد أن معظم من شفوا من مرضى السرطان، عولجوا إما بالتدخل الجراحي أو بالعلاج الإشعاعي، كما سنشرح في الفصل الثالث. أما العلاج الكيماوي وغيره من أساليب العلاج الأخرى الأحدث عهدًا، مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة أو العلاجات «بالجزيئات الصغيرة» الموجهة، مع أن أهميتها في ازدياد مستمر، فلا تزال تشكل أقلية بين أساليب العلاج، وإن كان لها دور مهم في تخفيف الأعراض في الحالات المتقدمة من المرض.

هناك سبل عدة للنظر في المشكلة التي يفرضها علينا مرض السرطان. وتتباين تلك السبل بين النظر إلى الأرقام الأولية — مثلًا كم عدد من يُشخَّص المرض لديهم، وكم يتوفى

منهم — إلى النظر إليها بشكل شخصي؛ ما احتمال تعرضك للإصابة بنوع معين من السرطان؟ ويمكن عرض الإحصائيات المبنية على التعداد السكاني بسبل متنوعة، تبدأ من نسبة المرضى إلى إجمالي السكان مرورًا بالنسبة المعدلة وفق الفئة العمرية وحتى الحسابات التي تُجرَى على أعداد سنوات العمر الضائعة. وكثيرًا ما يُعبَّر عن هذه الإحصائيات الأخيرة بوصفها السنوات الضائعة قبل سن السبعين، ومن ثم تفترض أن الوفيات التي تحدث بعد سن السبعين (أو في بعض الأحيان الخامسة والسبعين) تمثل غالبًا وفاة نتيجة للشيخوخة. ثمة صعوبة أخرى، ألا وهي أن الوفيات بسبب السرطان تتباين تباينًا هائلًا من حيث الدخل، والانتماء العرقي، وبلد الإقامة. فمثلًا نجد أن سرطاني الثدي والبروستاتا أكثر انتشارًا بكثير في أوروبا وأمريكا الشمالية عنهما في اليابان والصين. وفي أوساط المهاجرين من هذين البلدين إلى الولايات المتحدة تتغير بصورة مطردة نسب احتمال الإصابة بهذين المرضين بحيث تقترب من نسب الأمريكيين البيض، غير أنهم يحافظون على نسبة احتمال إجمالية أقل. وهذا ينبئنا بأن العوامل البيئية من بين أسباب المعدلات الأدنى للإصابة بسرطاني الثدي والبروستاتا في الشرق الأقصى، وأن من الأسباب الأخرى أيضًا الفروق العرقية أو أن جانبًا ما للبيئة مرتبط بالمرض يمكن انتقاله مع هؤلاء، كالغذاء على سبيل المثال.

في محاولة مني للتوغل أكثر في بحث هذه المفاهيم، سوف أعرض نماذج من الإحصائيات الأولية مستخدمًا طرقًا متنوعة. أما مسألة أي من تلك الإحصائيات ستكون أكثر جدوى من غيرها، فإنها تتوقف على وجهة نظرك أنت عزيزي القارئ. فمثلًا الأطباء العاملون في مجال الصحة العامة ومسئولون عن وضع خطط تقديم الرعاية الصحية لسكان محليين، لن يهتموا كثيرًا بمعدلات نوع معين من السرطان في بلد آخر. وعلى العكس من ذلك، الباحثون المعنيون بتأثير الغذاء على احتمال الإصابة بالسرطان قد يرغبون بشدة في التركيز على الفروق بين مختلف المجتمعات في معدلات الإصابة بالمرض، إذ إنها قد تلقي الضوء على مسألة أي من عوامل نمط الحياة له أهمية في نشوء نوع معين من السرطان. أما جامعو التبرعات لتمويل أبحاث السرطان، فسيهتمون في الغالب بالأمراض التي تصيب أعدادًا كبيرة من الناس في المجتمع الذي يقدم التبرعات؛ لعل أفضل مثال على ذلك سرطان الثدي في أوروبا وأمريكا الشمالية، ولكن حديثًا طَرَق جامعو التبرعات لأبحاث سرطان البروستاتا السبيل نفسه في الرأي العام.



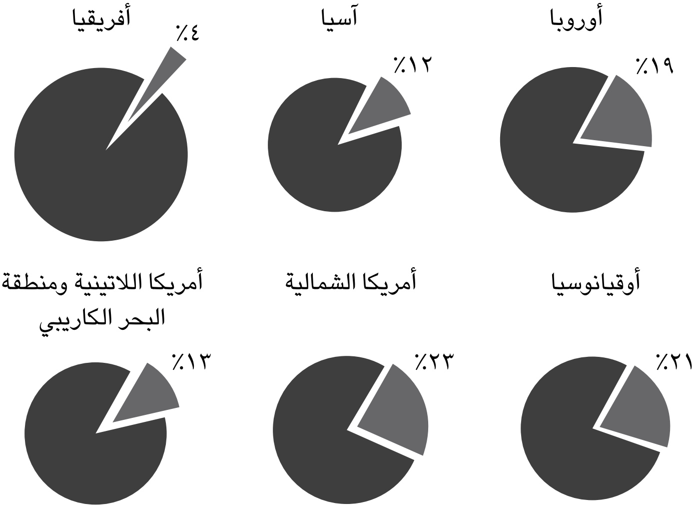
شكل ١-١: أعداد المصابين بالسرطان عالميًّا.[1]

(١) الأرقام الأولية

كما ذكرت من قبل، تعود نسبة تقترب من ١٣٪، أو ١ من بين كل ٧ حالات وفاة، على مستوى العالم إلى السرطان. وترتفع هذه النسبة إلى ما يقرب من ١ من بين كل ٣–٤ أشخاص في العالم المتقدم، حيث نجد أن احتمال الوفاة المبكرة نتيجة لحالات العدوى، أو سوء التغذية، أو العنف أقل كثيرًا بالمقارنة بالسرطان. ويبين الشكل ١-١ أعداد الأشخاص الذين شُخِّصت حالاتهم على أنها سرطان، ويبين الشكلان ١-٢ و١-٣ أعداد أولئك الذين يتوفون بسبب هذا المرض في مختلف بقاع العالم. ومن الواضح أن هناك تباينات كبيرة من إقليم إلى آخر، إذ نجد سرطانات شائعة في إحدى مناطق العالم لا تبرز ضمن قائمة السرطانات الشائعة في أخرى. وهناك الكثير من الاختلافات التي تحتاج إلى تغطية كل منها بالتفصيل. لهذا سوف ألقي الضوء على البعض منها كي أبين كيفية نشوء هذه الاختلافات وسببها.

(٢) سرطان الرئة

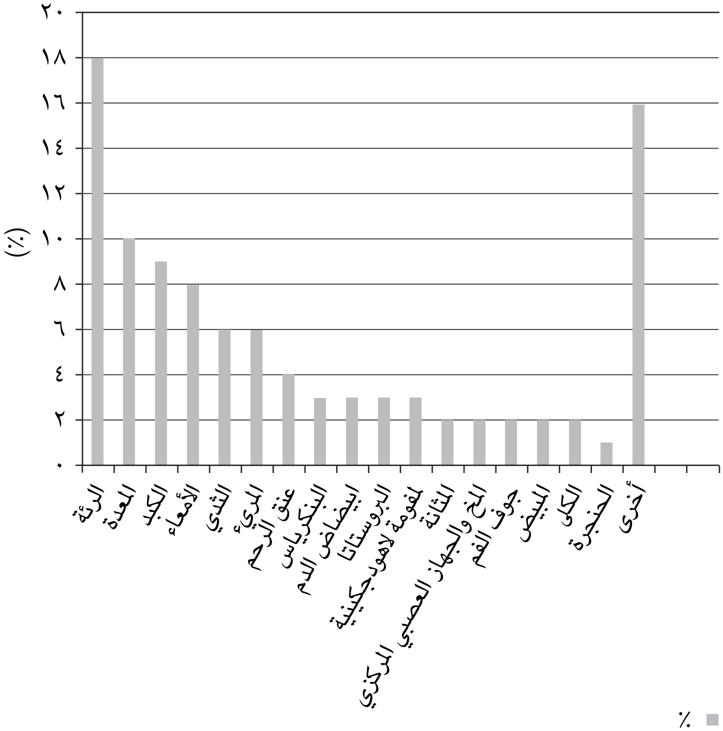
يعد سرطان الرئة أهم أسباب الوفاة نتيجة للسرطان على مستوى العالم، إذ يمثل ١٧٪ من إجمالي الوفيات الناجمة عن الإصابة بالسرطان، ويبلغ عدد هؤلاء ١٫٢ مليون نسمة، يتوفون نتيجة لهذا النوع. إنه مرض شديد الفتك، حيث نجد أن أقل من ١ من بين كل عشرة يُشخَّص المرض لديهم يعيشون خمس سنوات أخرى في معظم البلدان. وفي الولايات المتحدة ذاتها، التي تملك أفضل النتائج العلاجية، يعيش أقل من ١ من بين كل خمسة مرضى فترة طويلة. علاوة على ذلك، يرتفع معدل الوفاة العالمي سريعًا، حيث تضاعف بين عامي ١٩٧٥ و٢٠٠٢. يوضح الشكل ١-١ معدلات تشخيص مختلف أنواع السرطان في جميع أنحاء العالم، ويبين بوضوح أن سرطان الرئة من بين أبرز الأمراض الفتاكة في جميع أنحاء المعمورة. وهناك علاقة شهيرة وقوية تربط بين التدخين وسرطان الرئة. فلا يدهشنا إذًا أن الفروق في معدلات الإصابة بسرطان الرئة تتباين تبعًا لنسب المدخنين. وفي أغلب الأحوال، يُشخَّص سرطان الرئة في مرحلة متأخرة نسبيًّا من العمر، فيعكس استهلاك أعداد كبيرة من السجائر على مدى ما يزيد عن نصف قرن في معظم الحالات (يمكن، بالتأكيد، أن يصاب بالمرض الأفراد الأصغر سنًّا الأقل تعرضًا لدخان السجائر، إلا أن هذه الحالات أقل شيوعًا نسبيًّا). ومعنى هذا إذًا أن معدلات الإصابة بسرطان الرئة



شكل ١-٢: نسبة الوفيات الناجمة عن السرطان في كل قارة.

واتجاه هذه المعدلات (نحو الصعود أو الهبوط) هي انعكاس لعادات التدخين على مدى نصف القرن الماضي. وإذا علمنا اتجاهات معدلات التدخين، يكون باستطاعتنا التنبؤ بالاتجاهات المستقبلية لمعدلات الإصابة بسرطان الرئة في مجتمع ما.

في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية، تنخفض معدلات التدخين بين الرجال وتنخفض معها معدلات الإصابة بسرطان الرئة (وغيرها من الأمراض المرتبطة بالتدخين). وعلى النقيض من ذلك، تتزايد معدلات التدخين سريعًا في بقاع شاسعة من العالم النامي، كلما اتجهت بلدانه نحو التصنيع. ولعل الاتجاهات السائدة في اليابان تبين لنا تأثير ذلك على معدلات الإصابة بالسرطان، حيث نجد معدل الإصابة بسرطان الرئة قد زاد بين عامي ١٩٦٠ و١٩٨٠ بمقدار يفوق الضعف بالتأثير السيئ للتصنيع في اليابان. ومن الملحوظ حاليًّا وجود تغيرات مماثلة في بلدان مثل الصين. وهناك أسباب عديدة لهذا الأمر: فلا تزال هذه العادة محاطة بهالة «المعاصرة» في تلك البلدان، على العكس تمامًا من ازدياد النظر إليها كعادة منبوذة في بلدان الغرب. وهناك بشكل عام مستويات أقل من الوعي بالقضايا الصحية المرتبطة بالتدخين، إلى جانب أن المحاذير على الترويج للتبغ التي تُشاهَد بصورة



شكل ١-٣: أسباب الوفاة الناجمة عن السرطان على مستوى العالم.

متزايدة في كل من أوروبا وأمريكا الشمالية غير موجودة في تلك البلدان. بل إن الواقع أن المسئولين في إحدى المقاطعات الصينية التي أصابها الكساد أصدروا قرارًا بأنه على جميع الأشخاص البالغين تدخين السجائر المحلية تشجيعًا للمزارعين المحليين وأيضًا لزيادة عائدات الضرائب. لهذا لو نظرنا إلى المستقبل، فسنستطيع أن نرى أنه مع تضاؤل مشكلة سرطان الرئة في بلدان العالم «المتقدم»، سوف تواجه النظم الاقتصادية المتجهة حديثًا نحو التصنيع عبئًا متزايدًا من أنواع السرطان المرتبطة بالتدخين (إضافة إلى مشكلات صحية أخرى مثل أمراض القلب) ما لم يكن هناك تبنٍّ عاجل لأنواع من استراتيجيات

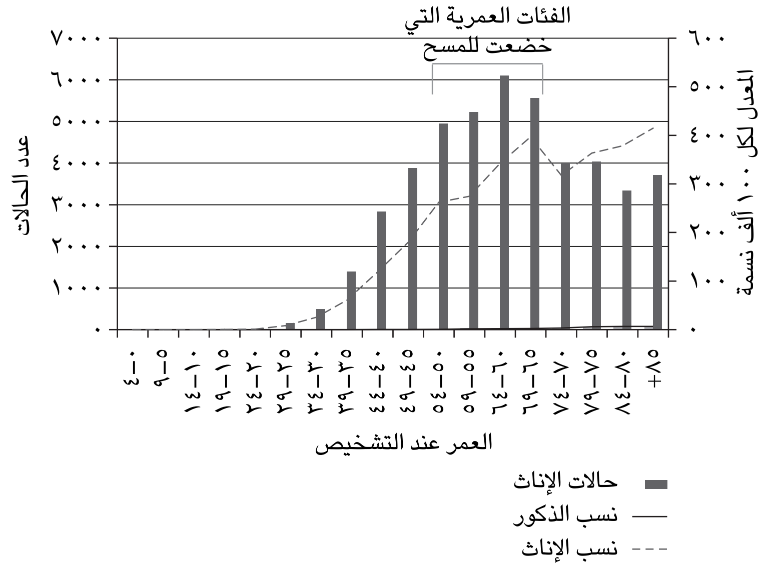
حظر التدخين التي صارت الآن عرفًا سائدًا في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية. لكن هذا لا يبدو، في الوقت الراهن، احتمالًا قائمًا، ومن ثم من المحتمل أن يكتسب العالم الصناعي واحدةً من الفخاخ غير المرغوب فيها التي وقعت فيها من قبل بلدان العالم المتقدمة.

(٣) سرطان الثدي

من ناحية ظهور حالات جديدة، يُعَد سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان انتشارًا بين النساء، فيشكل ٢١٪ من حالات السرطان التي تصيب الإناث و١٤٪ من وفيات الإناث الناجمة عن السرطان على مستوى العالم. لكن معدل البقاء على قيد الحياة أفضل كثيرًا من ذلك الخاص بسرطان الرئة؛ فيعيش ثلاثة أرباع من يعانونه في أوروبا وأمريكا الشمالية خمس سنوات. بل في البلدان الأقل تقدمًا أيضًا، يبلغ أكثر من نصف مريضات سرطان الثدي هذه المدة.

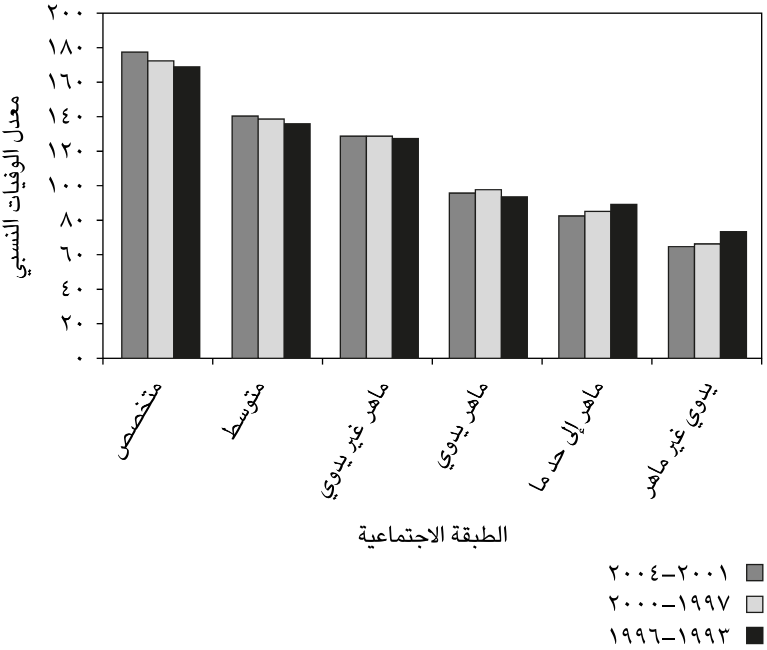
تساعد دراسة أنماط الإصابة بسرطان الثدي أيضًا في إيضاح بعض الأساليب التي يمكن لإحصائيات السرطان من خلالها أن تلقي الضوء على سلوك المرض.

يتزايد احتمال الإصابة بسرطان الثدي (كما هو الحال مع معظم أنواع السرطان) زيادة مطردة مع التقدم في العمر، ويوضح الشكل ١-٤ هذا الأمر مصحوبًا ببيانات من المملكة المتحدة. وسوف نجد توزيعات مشابهة تمامًا في جميع البلدان المتقدمة. إذا نظرنا إلى المحور الأيمن من الشكل — الذي يعكس الأرقام الفعلية لكل عمر — فسنجد أن أعلى الأرقام تواكب المرحلة العمرية من ٥٠ إلى ٧٠ سنة، ومع أن احتمال الإصابة أعلى في الفئات العمرية الأكبر من سبعين عامًا، فعدد السيدات في هذه الفئات أقل؛ نظرًا لأنهن يتوفين لأسباب أخرى. وكما يمكن أن نرى أيضًا، يوجد عدد قليل من النساء دون الأربعين يُشخَّص المرض لديهن، مع أن جامعي التبرعات كثيرًا ما يعمدون إلى استغلال النساء المنتميات إلى هذه الفئة العمرية في موادهم الدعائية. أما الشكل ١-٥، فيُعنى بتوزيع الحالات من زاوية أخرى، ألا وهي الطبقة الاجتماعية. ويبين هذا أن النساء الأكثر ثراءً والأفضل من حيث المستوى التعليمي يكون احتمال تعرضهن للإصابة أكبر بكثير من الأقل ثراءً. وكثيرًا ما تؤدي النساء المثقفات متوسطات العمر دور القائمات على حملات جمع التبرعات على نحو مذهل؛ فلديهن من الوقت والثقافة ما يمكنهن من الضغط بفعالية. وكما سنرى في الكتاب، فلا أبحاث السرطان ولا إمكانية الحصول على علاج له تعتمد على الحاجة فقط، وإنما تتأثر غالبًا بقوة بضغوط جماعات الضغط التي تتحدث نيابةً عن فئات بعينها.



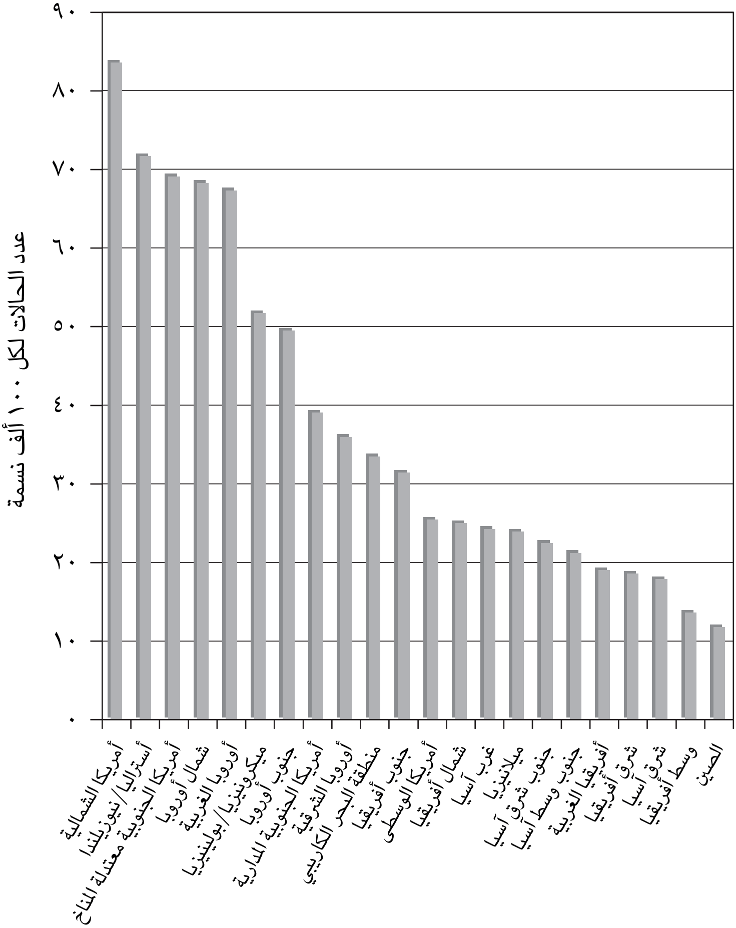
شكل ١-٤: تشخيص سرطان الثدي ومعدلات الوفاة في المملكة المتحدة عام ٢٠٠٥.[2]

ومرة أخرى، توضح الأرقام المتعلقة بالخطر العالمي للإصابة بسرطان الثدي لنا بعض الاتجاهات المفزعة. فبالنظر إلى الشكل ١-٥، نجد إشارة واضحة إلى أن سرطان الثدي مرتبط على نحو ما بالرفاهية المادية؛ فأكثر البلدان ثراءً لديها معدلات أعلى من الإصابة مقارنةً بأفقر البلدان. وعلى مستوى العلاقة بين التدخين والسرطان، ثمة علاقة شديدة الوضوح بين استهلاك السجائر واحتمال الإصابة. لكن الأكثر صعوبة هو أن نفهم سبب ارتباط ارتفاع متوسط الدخل بخطر الإصابة بالمرض؛ فهذا عكس معظم اتجاهات الصحة العامة. إذًا ما سبب ذلك؟ أحد العوامل وراء ذلك هو الهيكل العمري للمجتمع. فكما نشاهد في الشكل ١-٤، يتزايد احتمال الإصابة بالسرطان كلما تقدم العمر بالإنسان. ومن هنا، فإن النساء في البلدان الفقيرة اللاتي يعشن أعمارًا قصيرة ببساطة لا يعشن ما يكفي من الوقت ليصبحن عرضة للإصابة بالسرطان، ويتوفين بالفعل في أعمار مبكرة نتيجة لأمراض أخرى. لكن هذا لا يبرر نطاق احتمالات الإصابة الكبير الذي



شكل ١-٥: معدلات تشخيص سرطان الثدي والطبقة الاجتماعية.[3]

نراه. وهناك نظريات متعددة حول الفارق الأساسي المُلاحَظ، وأكثر التفاسير احتمالًا يتعلق بتأثير الهرمونات على نسيج الثدي؛ على سبيل المثال: هناك تأثيرات واضحة على احتمال الإصابة بالسرطان تتعلق بسن أول حمل وعدد مرات الحمل. فبدء البلوغ في عمر متأخر، والحمل الأول المبكر، وتعدد مرات الحمل، هي جميعها عوامل يبدو أنها تقي المرأة من الإصابة بسرطان الثدي. في الغرب، يحدث البلوغ في سن مبكرة مقارنةً بما كان يحدث في الماضي نتيجة لتحسن التغذية وارتفاع نسبة البروتين في الطعام، في حين يأتي الحمل متأخرًا نتيجة لوسائل منع الحمل الفعالة، وزيادة استقلالية النساء، وارتفاع مستواهن التعليمي. أما في البلدان الأفقر، فيحدث البلوغ متأخرًا، وتقل سيطرة النساء على خصوبتهن. وبالرغم مما يجلبه هذا الوضع من مشاكل من جميع الأنواع، فيبدو أنه



شكل ١-٦: التباين في تشخيص حالات سرطان الثدي على مستوى العالم.[4]

يقي بالفعل من سرطان الثدي. والرضاعة الطبيعية، التي تؤثر على مستويات الهرمونات بعد الولادة، يبدو أيضًا أنها تقي من الإصابة بسرطان الثدي، ولو صارت أكثر انتشارًا في أوساط النساء الأكثر ثقافة في بلدان الغرب، فإنه من المتوقع لها أن تحرف المسار نحو

الاتجاه المعاكس. إن معدلات الخصوبة تميل إلى الانخفاض، والسن في أول حمل تميل إلى الارتفاع مع زيادة كل من الدخل القومي والفردي. لهذا ربما يُتوقَع — مثلما هو الحال في سرطان الرئة — أن يؤدي ارتفاع مستوى التنمية إلى زيادة أعداد حالات سرطان الثدي عالميًّا.

من الواضح أن الثدي عضو تطرأ عليه تغيرات طيلة عمر الإنسان استجابةً للتغيرات في مستويات الهرمونات (نتيجة للبلوغ، أو الحمل، أو الرضاعة الطبيعية، أو انقطاع الطمث، أو العلاج الدوائي، مثل تناول حبوب منع الحمل وعلاج الهرمونات التعويضي). ويستتبع ذلك من واقع المشاهدات التي ذكرناها آنفًا أن أنواع العلاج الطبي التي تؤثر على مستويات الهرمونات ربما تغير من احتمالات الإصابة بسرطان الثدي. وينتشر استخدام علاج الهرمونات التعويضي انتشارًا واسعًا في التداوي من أعراض انقطاع الطمث. وكان من المأمول، بالإضافة إلى المساعدة في تخفيف أعراض مثل نوبات التوهج الحارة وفقدان الرغبة الجنسية، أن يقي علاج الهرمونات التعويضي من أمراض تحدث عادةً بمعدلات مرتفعة بعد انقطاع الطمث، كأمراض القلب وهشاشة العظام مع ما يلي ذلك من احتمال التعرض لكسور. ومع أن علاج الهرمونات التعويضي فعال بالتأكيد في تحقيق بعض هذه الأهداف، فيبدو في الوقت نفسه أنه يزيد من احتمال الإصابة بسرطان الثدي مع طول فترة استخدامه. ويُلاحَظ تأثير مشابه لذلك مع حبوب منع الحمل، التي تعمل هي أيضًا عن طريق تغيير البيئة الهرمونية الطبيعية. هذه الآثار مربكة إذًا: فبعض التغيرات الهرمونية (تلك المرتبطة بالحمل والرضاعة الطبيعية) تقي من سرطان الثدي، في حين تزيد تغيرات أخرى (منع الحمل وعلاج الهرمونات التعويضي) من نسبة الخطر. وبناءً على هذه المعلومات، تركز الكثير من الأبحاث المعملية على الدور الذي تلعبه الهرمونات في التسبب في سرطان الثدي وعلى تطوير عقاقير تتدخل في المسارات الهرمونية، ومن ثم تعالج سرطان الثدي. ومن بين هذه العقاقير «تاموكسيفين» الذي يؤدي وظيفته أساسًا عن طريق حجب آثار هرمون الإستروجين، ويمكن اعتباره واحدًا من أكثر العقاقير فعالية على مر العصور؛ إذ تمكن من إنقاذ حياة ملايين النساء على الأرجح، وساعد في أن تتمتع أعداد أكثر منهن بأعمار أطول على مدى ٢٥ عامًا أو نحوها منذ بدء استخدامه سريريًّا (انظر الفصل الثالث).

وأخيرًا، هناك مفهوم تروج له بدرجة ما جماعات تشن حملات تدعو لعلاج وأبحاث أفضل، وهو أن سرطان الثدي مرض يصيب النساء الشابات. وهذه المعلومة، في العموم

وكما رأينا فيما سبق من سطور، غير دقيقة. لكن الدراسات التي أجريت على أنماط خطر الإصابة بسرطان الثدي كشفت عن أن بعض العائلات تبدو معرضة بدرجة كبيرة للغاية للإصابة بهذا السرطان، حيث نجد الأمهات والشقيقات والخالات والعمات جميعهن مصابات به في سن مبكرة، وكثيرًا ما يصيب المرض كلا الثديين أو يكون مقترنًا بسرطان المبيض، أو سرطان البروستاتا لدى أقاربهن من الرجال. ومن البديهي أن تُرشَّح هذه العائلات للخضوع لدراسات متبحرة، ومع وجود هذه الأخطار شديدة الوضوح التي تحيط بهذه العائلات، رحبت من تعانين منها غالبًا بالمشاركة في الأبحاث. وأشارت دراسات أنماط الوراثة في مثل هذه الحالات إلى أن خطر الإصابة بسرطان الثدي كان ينتقل من الأم إلى طفلتها بنسبة احتمال ٥٠:٥٠، وأشارت إلى وجود ما لا يقل عن شكلين شائعين موروثين من المرض علاوة على عدد من الأشكال الأقل انتشارًا. وهذا مجال بحثي سنغطيه بمزيد من الإسهاب في الفصل الثاني.

(٤) سرطان الكبد

يُعَد سرطان الكبد واحدًا من أكثر أنواع السرطان شيوعًا في العالم، لكن مع اختلاف نمط توزيعه اختلافًا بيِّنًا عن سرطاني الرئة والثدي. هو سرطان مثير للاهتمام؛ إذ إن التطعيم المتاح مجانًا (ضد الالتهاب الكبدي الوبائي ب) يمكنه أن يحقق الوقاية الفعالة من الإصابة بهذا السرطان. وإجمالًا، يُعَد هذا النوع سادس أنواع السرطان انتشارًا من حيث الحالات الجديدة، لكنه ثالث أكثر الأسباب شيوعًا للوفيات الناجمة عن السرطان، ما يعكس الطبيعة شديدة العدوانية للمرض. ويوجد عدد من السمات الرئيسية التي تميز نمط حالات سرطان الكبد التي تستحق فحصًا أكثر تفصيلًا. وهو أكثر انتشارًا في بعض مناطق الصين وأفريقيا بما يتراوح من ٥ إلى ٧ مرات قدر ما هو مألوف في أوروبا وأمريكا الشمالية. والمرض في الغالبية العظمى من الحالات مسبب للوفاة، وربما كان من أسباب ذلك أنه يحدث في مناطق العالم ذات الرعاية الصحية الأكثر تخلفًا، ولكن السبب الأقوى هو أنه ينشأ نتيجة لوقوع تلف خطير بالكبد بفعل فيروس الالتهاب الكبدي الوبائي ب.

يرتبط سرطان الكبد بتلف الكبد المزمن، وفي أوروبا وأمريكا الشمالية يكون السبب بصفة عامة هو معاقرة الكحوليات. وفي بعض مناطق العالم التي يكون السرطان فيها أكثر انتشارًا، يكون العامل الأهم هو الإصابة بعدوى فيروس الالتهاب الكبدي الوبائي ب، الذي كان أول من وصفه هو دكتور باروخ بلومبرج عام ١٩٦٥، الذي نال عن عمله جائزة

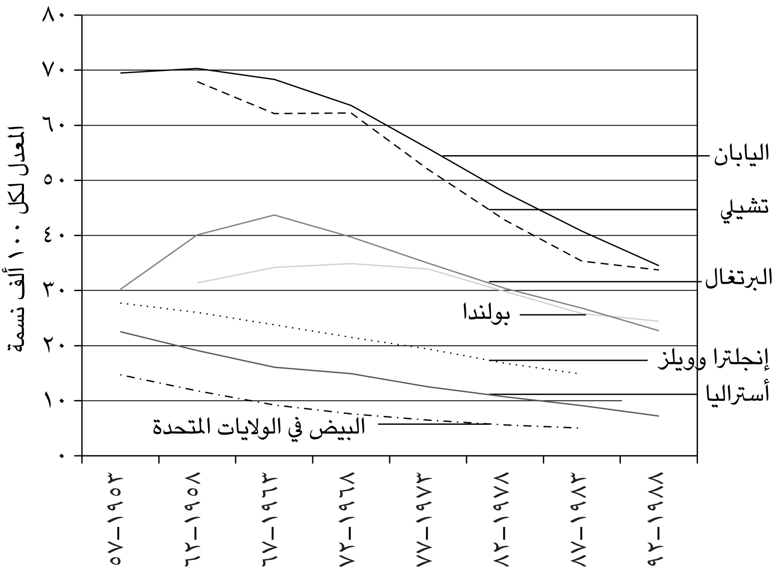
نوبل. ومنذ بضع سنوات أكدت الدراسات التي أجريت على الأوبئة وجود علاقة تربط بين الالتهاب الكبدي وسرطان الكبد. وأظهرت الأبحاث التي تلتها أن البيولوجيا الجزيئية للفيروس تتفق مع وجود دور سببي مباشر، وأن هذا الارتباط ليس محض مصادفة. ومع تأكد وجود علاقة بين الفيروس والسرطان، صار احتمال وجود تطعيم ضد أحد أنواع السرطان الشائعة حقيقة واقعة. وما أسعد جميع المعنيين بالأمر أن التطعيم ضد فيروس الالتهاب الكبدي ب حقق نجاحًا عظيمًا؛ فظهرت فوائده بسرعة البرق في أوساط المجتمعات البشرية الأكثر تعرضًا للإصابة بالمرض.

(٥) سرطانات القناة الهضمية

تحدث سرطانات القناة الهضمية عادةً إما في الطرف العلوي منها (أي المعدة والمريء) أو في الطرف السفلي (القولون والمستقيم)، مع ندرة نسبية لها بالجزء الأوسط (الأمعاء الدقيقة). وهناك بعض الميول المثيرة في أنماط سرطانات القناة الهضمية سوف أتناولها سريعًا، بادئًا بالجزء العلوي؛ أي سرطان المعدة.

إجمالًا، يبلغ عدد من تُشخَّص حالاتهم سنويًّا بأنها سرطان معدة ما يقرب من مليون شخص، ويتوفى حوالي ثلثي هذا العدد من جراء المرض؛ أي ما لا يقل عن ٦٥٠ ألف شخص. وقد ظلت نسبة الإصابات بسرطان المعدة تنخفض انخفاضًا مستمرًا في الغرب على مدى الخمسين عامًا الماضية، كما هو موضح في الشكل ١-٧، فتحول من كونه نوعًا شائعًا نسبيًّا من السرطان إلى أن صار الآن مرضًا شديد الندرة. وفي مناطق أخرى من العالم، بدأ معدل الإصابات أيضًا في الانخفاض، ولكن هذا لم يحدث سوى مؤخرًا. وهناك أسباب متنوعة طُرِحت كتعليل لهذا الأمر، تتراوح ما بين ظهور الثلاجات رخيصة الثمن إلى توفر علاجات طبية لقرحة المعدة، غير أنه في الوقت الحاضر لا تعد أسباب تلك التغيرات مفهومة تمامًا.

تتباين سرطانات الأمعاء الغليظة أيضًا تباينات كبيرة بين الجماعات السكانية. إذا تحدثنا بصفة عامة، فسنجد أن سرطان الأمعاء شائع في أوروبا وأمريكا الشمالية، وأقل شيوعًا في الشرق الأقصى، وغير شائع في أفريقيا. ومن ثم فإنه يعد على الأرجح مرضًا من أمراض العالم المتقدم. وبشكل إجمالي، هناك حوالي مليون شخص تُشخَّص حالاتهم سنويًّا على أنها إصابة بهذا المرض، وحوالي نصف هؤلاء المرضى يتوفون نتيجة له. وتنخفض في الوقت الحالي معدلات الوفاة في أمريكا الشمالية وأوروبا نتيجة لتقدم



شكل ١-٧: معدلات سرطان المعدة بمرور الزمن.

الوعي، والتشخيص المبكر، وتحسن العلاج. وتشير الدراسات التي تجرى على المهاجرين إلى أن الفوارق بيئية وليست عرقية، فالمهاجرون، سواء القادمون من البلدان ذات معدلات الخطر المنخفضة أو المرتفعة سرعان ما يكتسبون نمط الخطورة السائد في وطنهم الجديد. وعلاوة على ذلك، فإن البلدان التي يتزايد فيها اتباع الناس لنمط الغذاء الغربي، مثل اليابان، تشهد ارتفاعًا في نسبة الإصابة بالمرض. إذًا، المتهم الرئيسي في هذه الظاهرة هو النظام الغذائي؛ فمن الواضح أن التغيرات التي تطرأ على بيئة بطانة الجزء السفلي من الأمعاء تنشأ من الاختلافات فيما يتناوله المرء عند الطرف العلوي من القناة الهضمية! لذا، يبدو أن هناك نوعًا ما من التأثير المتبادل، فقد تسببت التغيرات التي طرأت على النظام الغذائي خلال الخمسين عامًا الأخيرة في أن يصير سرطان المعدة يومًا بعد يوم مرضًا نادرًا، لكنها في الوقت نفسه أدت إلى ارتفاع خطر الإصابة بالسرطان عند الطرف الآخر من القناة الهضمية. وتزودنا دراسة هذه الأنماط من التغيرات بدلائل هامة حول أصول السرطانات، ويمكنها أن تشير أيضًا إلى الطريق نحو استراتيجيات الوقاية.

(٦) سرطان البروستاتا

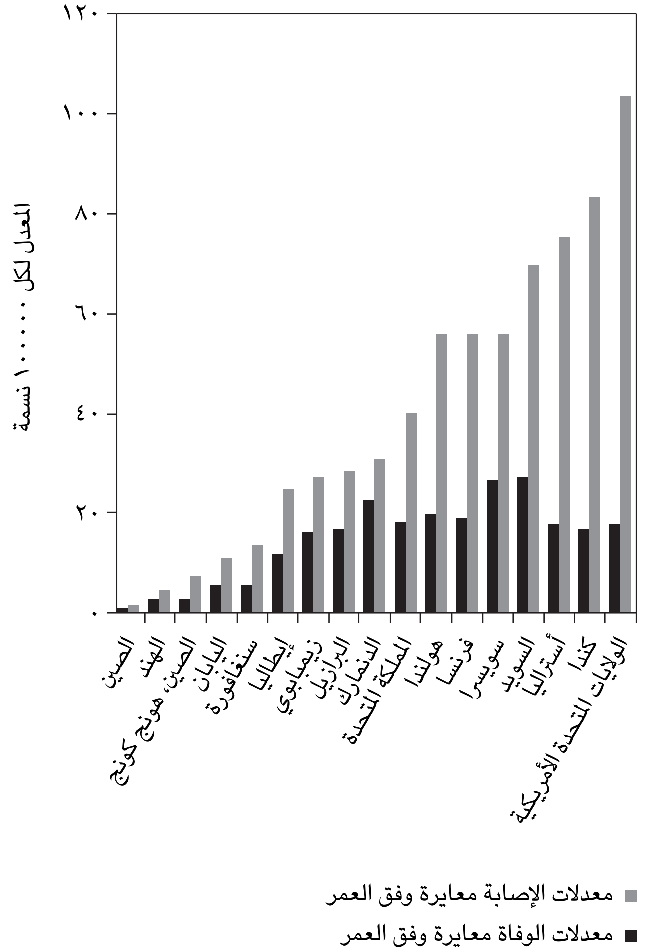
سرطان البروستاتا مرض مثير للاهتمام. ففي أوروبا وأمريكا الشمالية، نجده أكثر أنواع السرطان التي تُشخَّص عند الرجال وأحد أهم أسباب الوفاة نتيجة للسرطان بينهم. في عام ٢٠٠٧، شُخِّصت ٦٧٠ ألف حالة لهذا المرض بين الرجال على مستوى العالم. أما فيما يتعلق بالوفيات، فيصعب التحقق منها؛ لأن الكثير من الرجال الذين تُشخَّص حالاتهم بأنها مرحلة مبكرة من سرطان البروستاتا يموتون لسبب آخر غير المرض. وشأنه شأن سرطان الثدي، تكون هناك فوارق كبيرة في المعدلات بين مختلف البلدان. ويبدو أن بعض تلك الفروق عائد إلى وجود فروق في معدلات استخدام اختبار الدم لقياس «المستضد البروستاتي النوعي» الذي يكتشف السرطانات في بدايتها، ويمكن استخدامه كاختبار تحرٍّ.

تنتج البروستاتا المستضد البروستاتي النوعي، وهو بروتين تتمثل وظيفته الطبيعية في إماعة السائل الذي ينتج أثناء قذف السائل المنوي (ملحوظة جانبية: القوارض لا تصنع أجسامها المستضد البروستاتي النوعي، وتنتج كتلة منوية صلبة أثناء الجِماع، ومع ذلك تُستخدَم الفئران كثيرًا في الأبحاث التي تجرى حول سرطان البروستاتا). يوجد المستضد البروستاتي النوعي بكميات ضئيلة في دماء الرجال غير المصابين بالسرطان. وفي وجود سرطان البروستاتا (لكن أيضًا في وجود أمراض أخرى تصيب البروستاتا)، تُفرز كميات كبيرة منه في مجرى الدم، ما يُمَكِّننا من قياس نسبته للاستعانة بها كاختبار تشخيصي مبكر واختبار مراقبة لسرطان البروستاتا. ومنذ بدايات التسعينيات، صار الاختبار متوافرًا على نحو متزايد، ويستعمل لفحص الأفراد لاكتشاف السرطان الذي لم يُشخَّص بعدُ، أو كأداة لمراقبة مدى استجابة السرطان للعلاج. وفي الولايات المتحدة، صار الاختبار واسع الانتشار من مصادر عدة، ويروِّج له بنشاطٍ صانعو مجموعات الاختبار؛ فمعرفة مستوى المستضد البروستاتي النوعي لديك صار شيئًا يحتاج الرجال إلى الدراية به على النحو نفسه الذي كانت عليه نسبة الكولسترول في الدم. في المملكة المتحدة، وحتى وقت قريب، كانت سياسة الحكومة مناهضة لاختبار المستضد البروستاتي النوعي «الانتهازي»، ولم يكن هناك برنامج منهجي للفحص على أساس أنه لم تكن هناك أدلة على أن التشخيص المبكر لسرطان البروستاتا يخفض معدلات الوفيات الناجمة عن المرض. وتشير بيانات حديثة واردة من تجارب فحص إلى أن اختبار المستضد البروستاتي النوعي ربما يخفض أعداد الوفيات نتيجة لسرطان البروستاتا، غير أن ٤٠ رجلًا في حاجة

للعلاج من السرطان المكتشف باختبار المستضد البروستاتي النوعي حتى ننقذ حياة رجل واحد فقط. وسواء أكان هذا المستوى من الفائدة سوف يؤدي إلى إقامة برامج للفحص أم لا، فلا يزال هذا أمرًا يحتاج النظر فيه. وجدير بالذكر أن هذا الأمر مشابه لمستوى النفع العائد من اختبارات فحص سرطان الثدي. ومع أن الفحص يستخدم على نطاق واسع، فإن فوائده لا تقترب — حتى في وضوحها — مما يمكن تخيله من التطبيق واسع الانتشار لفحص سرطان الثدي بجميع أرجاء العالم الغربي. ففي الوقت الحالي، لا يزال فحص المستضد البروستاتي النوعي متباينًا من مكان إلى آخر، ويعتمد اعتمادًا كبيرًا على المستهلك.

إذا بدأنا بالنظر إلى التشخيص ومعدلات الوفيات الناجمة عن سرطان البروستاتا، فسنجد بعض الفروق شديدة الوضوح (الشكل ١-٨). فمعدل الوفاة بين الرجال الذين يعيشون في أوروبا وأمريكا الشمالية أعلى بدرجة مذهلة من الرجال الذين يعيشون في الهند الصينية، حيث يعد المرض نادرًا نسبيًّا، كما هو الحال في معظم أجزاء قارة أفريقيا. وداخل أوروبا وأمريكا الشمالية هناك تباينات أكثر إثارةً للاهتمام، حيث يزيد احتمال الوفاة كلما ابتعدنا عن خط الاستواء، وهي ظاهرة يمكن مشاهدتها على أفضل ما يكون لدى السكان البيض في الولايات المتحدة وأستراليا؛ حيث يكون الأصل العرقي للسكان البيض موحدًا إلى حد ما. إذا نظرنا إلى التأثيرات العرقية، فسنجد أيضًا تباينات مذهلة، فالرجال ذوو الأصول الأفريقية يتعرضون تقريبًا لِضِعف احتمال الوفاة من سرطان البروستاتا مقارنةً بأقرانهم البيض. وعلى النقيض، نجد أن الرجال المنتمين لأصول هندية-صينية يحتفظون باحتمالات الإصابة الأقل الموجودة في مناطق أصولهم، وهو تأثير مماثل لما نراه لدى النساء مع سرطان الثدي.

كيف يمكننا تفسير هذا الأمر؟ أفضل الأدلة تشير إلى أن الفروق بين السكان البيض والآسيويين ترجع إلى الفوارق في الغذاء، علاوة على فارق في الحساسية العرقية لما يمكن أن يكون سبب سرطان البروستاتا (وهو سبب غير معلوم إلى حد بعيد). والتباين في خطوط العرض الجغرافية أمر يصعب كثيرًا تفسيره عن طريق الغذاء، ومن الواضح أنه لا يُفسَّر عن طريق الأصول العرقية؛ إذ يمكن رؤيته في أوروبا وأمريكا الشمالية وأستراليا. ويبدو أفضل تفسير هنا هو مسألة التعرض لأشعة الشمس؛ إذ إن التعرض لها يعد عاملًا واقيًا. وهذه نتيجة مفاجئة تمامًا، إذا علمنا بوجود حملات صحة عامة واسعة الانتشار تهدف إلى التقليل من تعرض الناس للشمس. فكيف يمكن للتعرض للشمس أن يؤثر على احتمال



شكل ١-٨: أعداد المصابين بسرطان البروستاتا والوفيات.[5]

الإصابة بالسرطان في عضو داخلي محمي من الشمس إلى أقصى درجة ممكنة؟ يبدو أن الإجابة تكمن في فيتامين د. إن نقص فيتامين د يؤدي إلى الكساح ويعيد إلى الذاكرة صور

ورش العمل في العصر الفيكتوري والأطفال المشوهين، لكن في القرن الحادي والعشرين ربما تمثل المرض في شكل تزايد احتمال الإصابة بالسرطان، مثلما يوجز المربع الآتي:

فيتامين د وضوء الشمس والسرطان

يشارك فيتامين د مشاركةً قوية في نمو مجموعة كاملة من أنواع الأنسجة وتكوُّنها، ومن بينها البِنى الغددية كالبروستاتا والثدي. وأيض فيتامين د معقد، غير أن هناك خطوة رئيسية به تحدث في الجلد وتحتاج إلى ضوء الشمس. وقلة التعرض لأشعة الشمس مدة طويلة قد يؤدي من ثم إلى نقص فيتامين د «النشط»، ولا يكون هذا النقص كافيًا لإصابة المرء بالكساح، ولكنه كافٍ للتغيير قليلًا من احتمالات الإصابة بسرطان البروستاتا. وقد يفسر هذا أيضًا لماذا قد يكون الرجال المنتمون لأصول أفريقية، الذين هم في الغالب أصحاب بشرة أكثر سمرة من غيرهم، أكثر عرضة للإصابة بسرطان البروستاتا عندما يعيشون في مناطق تقع عند خطوط عرض معتدلة المناخ. لو كانت هذه الفرضية صحيحة، فمن الممكن التنبؤ بأن أصحاب البشرة البيضاء الأكثر تعرضًا للشمس في مجتمع ما هم أصحاب أقل احتمالات للإصابة بسرطان البروستاتا. وسرطان الجلد يعد مؤشرًا قويًّا على التعرض للشمس، وقد أجريت دراسات على احتمال إصابة مرضى سرطان الجلد بسرطان البروستاتا. وكما كان متوقعًا، وُجِد أن احتمال الإصابة بسرطان البروستاتا يقل لدى أصحاب أعلى مستويات التعرض للشمس، وهو ما دل عليه التلف الجلدي الشمسي وسرطان الجلد. وعلاوة على ذلك فإنه مع التعرض للشمس يكون الانخفاض في احتمال إصابة الفرد بسرطان البروستاتا كبيرًا، وتقدر إحدى الدراسات هذا الانخفاض بنسبة ربما تصل إلى ٤٠٪. وحتى لدى أولئك الذين يصابون بسرطان البروستاتا، فإن التعرض للشمس يؤخر على ما يبدو التشخيص بصورة واضحة، فترة تقترب من ٥ سنوات، ليرتفع متوسط سن تشخيص المرض من ٦٧ عامًا لأولئك الأقل تعرضًا للشمس إلى ٧٢ عامًا للأكثر تعرضًا لها. والرسالة الرئيسية من هذا إذًا تبدو شديدة الاتساق، وهي أن واحدًا من أكثر الأمراض فتكًا بالرجال يمكن الوقاية منه بمزيد من حمامات الشمس، ومع ذلك تحذر سياسة الصحة العامة من ذلك!

إذا كان هذا الأثر موجودًا في حالة سرطان البروستاتا، ويحدث بوضوح نتيجة لعوامل وسيطة تدور مع تيار الدم ينتجها الجلد، فهل يمكن أن نراه في أنواع أخرى أيضًا من السرطان؟ فيما يبدو أن الإجابة على هذا السؤال بنعم، ويبدو أن حجم الأثر مماثل في الغالبية العظمى من أنواع السرطان التي تصيب الأعضاء الداخلية. والسرطانات الوحيدة التي ترتفع نسبة الإصابة بها مع التعرض للشمس هي سرطانات الجلد (ولا سيما الميلانوما)، التي هي في حقيقة الأمر لا تتسبب إلا في وفاة عدد قليل نسبيًّا من المرضى. ومن ثم فإن دراسة معدلات الوفيات الناجمة عن سرطان البروستاتا تلقي بجميع أصناف

الضوء المثير للاهتمام على سببية السرطانات الشائعة، وتوضح علاقة ارتباط مدهشة تُناقضُ جوهريًّا النصائح التقليدية التي توجه في برامج الصحة العامة حاليًّا. وفي رأي كاتب هذه السطور، فقد فات الأوان على إخضاع الحكمة المقبولة حول التعرض للشمس لعملية إعادة نظر جذرية.

هناك مجموعة مذهلة أخرى من الاختلافات في التشخيص ومعدلات الوفيات. إذا عقدنا مقارنة، مثلًا بين المملكة المتحدة والولايات المتحدة، فسنجد معدلات الوفيات متشابهة للغاية، لكن معدلات التشخيص غاية في الاختلاف لكل ١٠٠ ألف نسمة؛ إذ نجد في الولايات المتحدة عدد الحالات المُشخَّصة من الوفيات الناجمة عن سرطان البروستاتا ضعف ذلك العدد في المملكة المتحدة. بالنظر إلى الأمر من زاوية أخرى، فالنسبة المئوية للرجال المصابين بسرطان البروستاتا الذين يتوفون نتيجة لهذا المرض في الولايات المتحدة أقل بكثير منها في المملكة المتحدة.

ثمة عدد من التفسيرات المحتملة لهذا؛ فربما كان سرطان البروستاتا بحق أكثر انتشارًا في الولايات المتحدة، وجودة نظام الرعاية الصحية الأمريكي في علاجه ضعف نظيرتها في المملكة المتحدة. ومع أنه صحيح أن نظام الرعاية الصحية بالمملكة المتحدة يحقق نتائج أقل جودة بدرجة طفيفة مقارنةً بالنظام الأمريكي، فإن هذه الاختلافات في معظم أنواع السرطان لا تزيد في حجمها عن بضع درجات مئوية، ومن غير المرجح أن تفسر الفارق الواضح في نسب الشفاء. زد على ذلك أنه إذا نظرنا إلى معدلات اكتشاف الأنواع الأخرى من السرطانات الشائعة، فسنجد أن كلًّا من بريطانيا والولايات المتحدة تتشابه فيهما الأرقام بصفة عامة لكل ١٠٠ ألف نسمة؛ ما يشير إلى وجود عوامل أخرى. التفسير إذًا يكمن في اختبار المستضد البروستاتي النوعي بالدم.

لقد أدت الاختلافات في السياسة العامة وتوافر اختبارات المستضد البروستاتي النوعي إلى أن عددًا أقل بكثير من الرجال في المملكة المتحدة يُجري هذا الاختبار مقارنةً بالولايات المتحدة، ومن ثم كان معدل تشخيص المرض في الأولى أقل من الثانية، ولكن معظم الرجال الذين تُشخَّص حالتهم في الولايات المتحدة — حيث ترتفع معدلات إجراء الاختبار — يكون المرض لديهم غير خطير سريريًّا. وربما ما كان المرض ليزعجهم على الإطلاق ما لم يُشخَّص لديهم، وهذا يشير إلى أن الفارق الكبير في معدل الإصابات مرجعه الأساسي أنه في الولايات المتحدة توجد معدلات أعلى من تشخيص الحالات المرضية متدنية الدرجة غير المؤدية للوفاة نسبيًّا، مقارنةً بما في المملكة المتحدة. وعلى كلٍّ من جانبي المحيط الأطلنطي

عدد أقل من الرجال تُشخَّص حالتهم بالمرض ويُتَوَفَّوْن في النهاية من أكثر صوره شراسةً. ومنذ أواخر التسعينيات، بدأت معدلات الوفيات في التناقص، غير أن الجدل لا يزال محتدمًا حول ما إذا كان هذا يعود إلى عمليات الفحص مباشرةً أم إلى عوامل أخرى.

(٧) سياسات الاهتمام بمرض السرطان

من الواضح أنه توجد زوايا عدة لسياسات الاهتمام بالسرطان، وهذه الزوايا مرتبطة ارتباطًا وثيقًا باقتصاديات المرض. ولأُوَفِّي بالغرض من هذا الفصل، سيكون تركيزي على الاختلافات في الحالات المُشخَّصة ومعدلات الوفاة، وكيف يوجه هذان العاملان سياسات التعامل مع المرض، مستعينًا بسرطاني الثدي والبروستاتا لإيضاح الاختلافات بين الجنسين، وسرطاني الثدي والرئة لعرض تأثيرات الطبقة الاجتماعية.

يعد سرطان البروستاتا — من أوجه كثيرة — المقابل عند الذكور لسرطان الثدي عند الإناث. وتمتد أوجه الشبه إلى عدة مستويات: فكلا العضوين يلعب دورًا في النواحي الجنسية والإنجاب، وكلاهما يتعرض لتغيرات خلال مراحل العمر المختلفة استجابةً لمستويات الهرمونات، ويمكن علاج كلا النوعين عن طريق التغييرات في البيئة الهرمونية، إلى جانب أن علاجات نوعي السرطان في هذين العضوين تتسبب في تغيرات شديدة في الوظيفة الجنسية. ومن الناحية السياسية، استُخدِمت الصورة الجنسية والعاطفية القوية للثدي بدرجة كبيرة لتوجيه الأموال المخصصة للبحث والعلاج نحو سرطان الثدي على مدار عدة عقود. وقد أدى ذلك إلى تحسن منتظم ومطَّرد في النتائج لدى النساء المصابات بسرطان الثدي، لينعكس ذلك في صورة تحسن في معدلات البقاء على قيد الحياة وتقليص حجم الضرر نتيجة للعلاج الناجح. على سبيل المثال: صارت تُقدَّم للنساء على نحو متزايد عمليات إعادة بناء أو جراحات أقل تدميرًا للثدي بدلًا من استئصال الثدي بأكمله. ومن ناحية تمويل العقاقير، نجحت النساء تمامًا أيضًا في إقامة حَمَلات للعلاجات الحديثة، ولعل من أمثلة ذلك ما شهدناه من سرعة تبني عقار «تراستوزوماب» (ويشتهر أكثر باسم «هيرسيبتين») في جميع أنظمة الرعاية الصحية الأوروبية والأمريكية الشمالية.

حتى عهد قريب، وبالرغم من نقاط التشابه البيولوجي، لم يكن هناك تحرك مماثل لمساندة الرجال المصابين بسرطان البروستاتا أو حملات لتحسين العلاج ونتائجه. ففي عام ١٩٩٥ مثلًا، لم يكن حجم الإنفاق على أبحاث سرطان البروستاتا في المملكة المتحدة يمثل سوى عُشر نظيره الذي ينفق على سرطان الثدي. وخلال الأعوام العشرة الأخيرة،

تغير هذا الحال، ومن أسباب ذلك اختبار المستضد البروستاتي النوعي، وأدى هذا إلى تحول جذري في مجال سرطان البروستاتا، مع انخفاض في الحالات المتأخرة وزيادة في الحالات التي تُكتشَف مبكرًا، والتي تكون خيارات العلاج فيها أكثر تنوعًا وتوجد فيها احتمالية للشفاء أو إطالة العمر للمصابين بالمرض. ويدهشنا بوجه خاص هذا الافتقار، الذي امتد فترات طويلة، للاهتمام بالصحة العامة والأبحاث، مع أن السلطة السياسية والاقتصادية بصفة عامة ترتكز في أيدي حفنة من رجال في منتصف العمر أو جاوزوه، وهي أكثر الفئات العمرية تعرضًا لخطر الإصابة بالمرض والأقل عرضة للإصابة بسرطان الثدي (وإن كان الرجال يصابون به أيضًا). وتعود جذور هذا الاختلاف إلى التباين في العوامل النفسية بين الرجال والنساء؛ فلا بأس لدى النساء من التحدث عن سرطان الثدي، ولا ترى النساء في هذا عيبًا ينتقص من قدرهن وإنما على العكس كثيرًا ما يتقوَّيْنَ به. ولعل خير مثال على ذلك الرحلة التي قامت بها كايلي مينوج مؤخرًا حول العالم. على الجانب الآخر، كان الرجال يجدون حرجًا فيما مضى من التحدث عن مرضهم، وبخاصة إذا كانت الأساليب العلاجية تحمل في طياتها مخاطر «على رجولتهم» مثل العجز الجنسي والسلس البولي، ناهيك عن المسار شديد الإحراج المستخدم في عمليات التشخيص (عبر المستقيم). ومع أسلوب الرجال «المماثل للنعامة التي تدفن رأسها في الرمال» في كل شأن يتعلق بالصحة، تكون المحصلة ذلك الثمن الذي يدفعه الرجال، وهو أن يعيشوا أعمارًا أقصر ويصيروا أضعف صحيًّا من النساء.

مع ذلك، فقد حدث مؤخرًا تحول في السياسات العامة والاقتصادية، فصارت النقود تُنفَق بقدر أكبر على علاج الرجال وعلى الأبحاث التي تُجرَى على هذا المرض. ولا شك أنه من أسباب هذا التوجه أن صناعة الدواء أدركت متأخرة وجود فيض هائل من المال يمكن جمعه من وراء أحد أكثر السرطانات فتكًا بالرجال في الغرب. حدث أيضًا تَحَوُّل تَمَثَّلَ في أن شخصيات عامة شهيرة من أمثال كولن باول وروجر مور ورودولف جولياني صاروا على استعداد للتحدث عن قصة علاجهم من المرض.

وأخيرًا، تستحق قضية التدخين والسياسة العامة أن نذكرها في سياق السياسة والاهتمام بالسرطان، فقد تباين هذا الأمر تباينًا هائلًا من مكان إلى آخر في العالم ومن عقد إلى آخر من الزمان. فمنذ زمن ليس ببعيد، استخدمت شركات التبغ بالفعل شعارات إعلانية تزعم أن نوعًا معينًا من السجائر هو المفضل لدى الأطباء، وقد كان الربط بين التدخين وارتفاع احتمال الإصابة بمختلف أنواع السرطان أحد الانتصارات التي حققتها

البحوث في مجال الأوبئة، وقد أدى إلى تناقص هائل في معدلات التدخين والأمراض المرتبطة به في العالم المتقدم. وكان المحرك وراء ذلك عدد من الإجراءات، بدءًا من القانونية (حظر التدخين) ومرورًا بالتثقيفية (حظر الإعلان عن السجائر أو رعاية شركاتها، والتحذيرات الصحية) وصولًا إلى المالية (فرض ضريبة على المنتج، وهو ما حقق منفعة إضافية تمثلت في تسديد تكاليف الرعاية الصحية اللازمة لمعالجة آثار التدخين). أما في العالم النامي، فيختلف الأمر: فلا يزال التدخين يُنظَر إليه باعتباره «تحضرًا» يدعمه التسويق والإعلانات الموجهة للشباب، لا باعتباره نشاطًا منبوذًا تحظر ممارسته مثلما صار يومًا بعد يوم في أوروبا وأمريكا الشمالية. وليس هذا فحسب، وإنما الأموال التي تدخلها كبرى شركات التبغ العالمية للدول النامية تحمل معها تأثيرًا سياسيًّا كبيرًا؛ الأمر الذي يُمكن استغلاله لتهدئة هجوم جهات الصحة العامة على هذه العادة والذي حدث في الغرب. إذا جمعنا بين هذا والهياكل العمرية للشباب في الدول النامية، فسيمكننا توقع انتشار وبائي للسرطانات المرتبطة بالتدخين في العالم النامي خلال السنوات القادمة، وهي سرطانات الرئة والمثانة والحلق والفم. وفي بلدان مثل الصين التي تعيش حالة من التحضر السريع والتحسن في مستويات المعيشة والعمر المتوقع، يمكن أن يؤدي ذلك إلى ارتفاع هائل في الإصابة بهذه الأنواع من السرطان.

هوامش

(1) © Cancer Research UK, http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/, accessed January 2011.

(2) © Cancer Research UK, http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/incidence/, accessed January 2011.

(3) © Contains public sector information licensed under the Open Government Licence v1.0.

(4) Reprinted from Parkin et al., "Global Cancer Statistics", *Cancer Journal for Clinicians*, 49 (1999): 33–64 © John Wiley and Sons.

(5) © Cancer Research UK, http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence/, accessed January 2011.

الفصل الثاني

كيف ينشأ السرطان؟

حتى نفهم كيفية نشوء السرطان، من الضروري أن يتضمن حديثنا بعض المعلومات عن البيولوجيا الأساسية للخلية. إن الخلية لبنة البناء الأساسية التي تتكون منها جميع الكائنات الحية. ويتكون جسم الإنسان من خلايا، وهذا أمر مشترك بينه وبين سائر الحيوانات من أصغرها كالخميرة حتى أكبر حوت أزرق. وبعض الحيوانات — كالخميرة على سبيل المثال — تتكون من خلية واحدة؛ في حين تتكون كائنات أخرى — ونحن من بينها — من العديد من الخلايا المتنوعة: دم وعظام ومخ وكلى وما إلى ذلك. لجميع الخلايا داخل أي كائن دورة حياة خاصة بها محكومة بعناية. ويحدث السرطان عندما يقع خطأ ما في عملية التحكم في هذه الدورة، يؤدي إلى نمو غير منتظم لمجموعة من الخلايا يمكنها بعد ذلك الانتشار وإتلاف أعضاء أخرى بالجسم. وسيكون تركيز هذا الفصل منصبًّا على الكيفية التي ينشأ بواسطتها السرطان، وأيضًا على بعض المعلومات عن البيولوجيا الأساسية التي تحتاج لمعرفتها حتى تفهم هذا الأمر. وسوف أوضح أيضًا كيف يمكن لفهم الأسباب أن يُفيد في تحديد استراتيجيات العلاج.

النواة هي المكون المحوري للخلية الذي يمكِّننا من فهم السرطان؛ فتحمل النواة بداخلها الدي إن إيه (الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) الذي يحوي الشفرة الوراثية. ويعرض الشكل ٢-١ رسمًا توضيحيًّا لجزيء الدي إن إيه. والسبب الأساسي لمرض السرطان هو حدوث تلف في هذا الحمض، يؤدي إلى نمو الخلايا نموًّا شاذًّا غير منتظم. واللافت للنظر أنه مع أن الخلايا على اختلافها ربما تتباين على نحو ملحوظ في مظهرها ووظيفتها (فمثلًا هناك الخلايا العصبية والعضلية وخلايا الدم)، فكل الخلايا داخل الكائن الواحد تشترك معًا في شفرة دي إن إيه واحدة. ويتجمع الدي إن إيه في خيوط طويلة تسمى كروموسومات. ويوجد ٢٣ زوجًا من هذه الكروموسومات في كل



شكل ٢-١: تركيب الدي إن إيه.

خلية بشرية. وداخل كل كروموسوم ينتظم الدي إن إيه فيما يسمى بالجينات، وكل منها يحمل شفرة لبروتين واحد. ويمكننا اعتبار الجينات والكروموسومات أشبه بمكتبة تضم كتبًا، وكلٌّ من الكروموسومات الثلاثة والعشرين يمثل كتابًا، وكلٌّ من الواحد والعشرين ألف جين يمثل صفحة من التعليمات داخل هذا الكتاب. ومن السهل أن نفهم الآن

من الناحية النظرية كيف يمكن لتلف إحدى صفحات التعليمات أن يؤدي إلى تغيرات في خصائص خلية ما. وسوف يتناول هذا الفصل سريعًا أسلوب عمل هذه التركيبات المختلفة وتفاعل بعضها مع بعض، وكيف يمكن أن يتسبب الخلل بها في نشوء السرطان.

تبدأ حياة كل منا ببويضة واحدة مخصبة تتحول في بادئ الأمر إلى مضغة من الخلايا المتطابقة، وبعد ذلك تنمو نموًّا مطردًا وتنتظم وتتطور إلى أن تصبح كائنًا مكتملًا معقد التركيب. وتعد العملية التي تتطور بها الخلايا من هذه المجموعة الأولية إلى أنواع فرعية عالية التخصص واحدةً من أكثر العمليات تعقيدًا في الطبيعة، ومع ذلك فإنها تحدث باستمرار في كل مكان حولنا وفي داخلنا. ومن الواضح أن هذا الأمر يحتاج إلى شبكة معقدة من الضوابط والموازين. إنها تحتاج من الخلايا إلى التواصل مع جاراتها حتى تتأكد من اتباع مسار النمو الصحيح في الوقت المناسب. وهي تحتاج إلى حذف الخلايا التي لم تعد مطلوبة وإزالتها مع أقل قدر ممكن من التعطل (وهي عملية يطلق عليها اسم الموت الخلوي المبرمج). وأثناء تكون الأعضاء المختلفة، ينبغي عليها أيضًا أن تنمي مواردها الدموية الخاصة بها وأن تحافظ عليها من التلف. ويحتاج ذلك إلى أن تتواصل أنظمة الأعضاء بعضها مع بعض، فمثلًا تتصل الأعصاب بالعضلات التي تتحكم فيها. ويجري التنسيق بين الغدد الصماء (التي تفرز الهرمونات) لتنتج منتجاتها في دورات (مثال على ذلك المبيضان) أو استجابة للتوتر (الغدتان الكظريتان). ويتحقق ذلك من خلال الجينات التي تنشط تارةً وتخمد تارة على نحو منسق أثناء نمو الأجهزة العضوية وتطورها. وباكتمال عملية النمو والتكون، يجب صيانة الأنسجة، وإصلاح ما تلف منها، واستمرار الإشراف العام على عموم الجسم، من الإمداد بالعناصر الغذائية ومعالجتها، والتخلص من النفايات، وما إلى ذلك. وكلما فكر المرء في التعقيد المذهل الذي يكتنف كل هذه المهام، لفت نظره أن هذه العمليات تجري على نحو موثوق به للغاية على مدى الكثير من السنوات لدى معظم الناس، وأن السرطان — وهو أساسًا انقسام خلوي غير منتظم — لا يظهر بمعدل أكبر من المعدل الذي يحدث بالفعل.

(١) تركيب الدي إن إيه ووظيفته

كما ذكرت من قبل، تختزن الشفرة الوراثية في الخلايا البشرية داخل ٢٣ زوجًا من الكروموسومات. ويتكون كل كروموسوم من جزيء طويل للغاية من الدي إن إيه يحتوي على الجينات المرصعة بتسلسلات متباعدة. كل جين تحيط به مناطق من الدي إن إيه

التي تتحكم في توقيت عمل كل جين وخموله؛ على سبيل المثال: شفرة الجين لبروتين «الميوزين»، وهو أحد المكونات الرئيسية للخلايا العضلية، تتحول إلى وضع النشاط حيث تكون هناك حاجة إليه — في العضلات — لكنها تتوقف عن العمل في الأنسجة الأخرى التي لا تحتاج إليه، مثل الخلايا العصبية. من الواضح إذًا أن شبكة مفاتيح التشغيل والإيقاف ذات أهمية محورية في تنظيم سلوك الخلايا، وتعد دراسة هذه المفاتيح من السمات الرئيسية للأبحاث التي تجرى على السرطان. فإذا لم تعمل هذه المفاتيح، فإن الخلايا قد تنمو على نحو غير منتظم، وهو ما يحدث في السرطانات.

لكي نفهم كيف تؤدي الخلايا كل هذه الوظائف، من الضروري أن نفهم المزيد عن تركيب الدي إن إيه، وكيف تترجم الشفرة التي يحملها إلى ناتج نهائي، ألا وهو الكائن الحي النشط. يشير الاختصار دي إن إيه إلى الحروف الأولى الإنجليزية لعبارة تعني الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين. ومعروف منذ زمن يسبق الاكتشاف الشهير لتركيب الدي إن إيه الحلزوني المزدوج على يد كريك وواطسون عام ١٩٥٣ أن هذا الحمض يحتوي على الشفرة الوراثية. وجزيء الدي إن إيه (الموضح في الشكل ٢-١) هو عمود طويل من لبنتين من لبنات البناء المتبادلة؛ نوع من السكريات (اسمه ديوكسي ريبوز) ومجموعة فوسفات متصلة بأربعة جزيئات هي الأدينين والجوانين والسيتوزين والثيمين (تختصر بالحروف اللاتينية A, G, C, T) ويشار إليها بالقواعد. وترتب هذه القواعد على امتداد عمود جزيء الدي إن إيه، وتصنع زوجين متكاملين، إما أدينين مع ثيمين أو سيتوزين مع جوانين، يمكن أن يرتبطا معًا. وتنشأ الطبيعة الحلزونية المزدوجة للدي إن إيه من أن أحد الخيطين (الخيط الموجب أو الحسي) يتوافق مع خيط مضاد مكمل له؛ فنجد الأدينين متزاوجًا مع الثيمين والسيتوزين مع الجوانين وهكذا. ومن هنا، فإن رابطتي الأدينين مع الثايمين والسيتوزين مع الجوانين تمثلان «الغراء» الذي يحافظ على التركيب الحلزوني المزدوج لخيوط الدي إن إيه. والطبيعة التكاملية لعملية الترابط معناها أنه لو تفكك الخيطان واستُعمل كل منهما قالبًا لخيطين جديدين، فستكون النتيجة ظهور نسختين متطابقتين من جزيء الدي إن إيه الأصلي.

هذه الخاصية المتأصلة في جزيء الدي إن إيه، التي من خلالها يمكنه أن يصنع نسخًا متطابقة من نفسه، هي إحدى الخصائص الرئيسية لكل أشكال الحياة على كوكب الأرض. وتركيب الدي إن إيه مُصان بمنتهى الصرامة في جميع الأحياء من أبسطها تركيبًا إلى أكثرها تعقيدًا. ودقة عملية الازدواج عالية للغاية أيضًا. ومعدل الخطأ

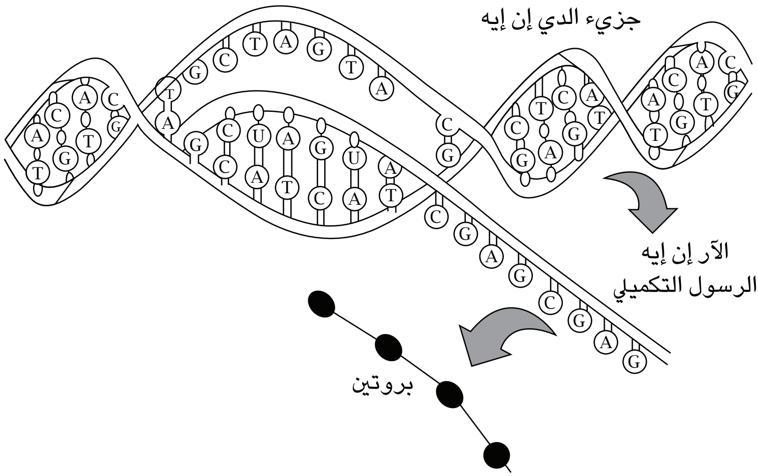
منخفض للغاية حتى إن الأمر يحتاج إلى عدة أجيال لتتجمع اختلافات واضحة، وهو ما يسمى بـ «الانحراف» الجيني، وهو أحد أساسيات البيولوجيا التطورية. وإذا عدنا لتشبيه الكتب الوراثية في المكتبة: في كل مرة تنقسم فيها الخلية، يجب على الخلية أن «تنسخ» المجموعة الكاملة من الـ ٢٣ زوجًا من «الكتب» ومعها الـ ٢١ ألف جين («صفحات» المعلومات). ومن حين لآخر، قد يحدث خطأ في نسخ فاصلة، أو حرف، أو نقطة. في أغلب الحالات — مثلما يحدث في الكتب — لا يغير هذا الخطأ من المعنى، غير أنه في بعض الأحيان، تكون التغيرات حاسمة، مع تحول تالٍ في كيفية أداء الخلية الابنة الحاملة للتغير (المسمى بالطفرة) لوظيفتها. وبالمناسبة، يمكن تتبع عدد الاختلافات الطفيفة العشوائية عبر شجرة التطور للسماح بإجراء تقديرات للوقت الذي تباعد فيه زوج معين من الأنواع أحدهما عن الآخر.

(٢) الجينات والتحكم في التعبير الجيني

الجين هو الوحدة الأساسية التي ينتظم حولها جزيء الدي إن إيه. ويحوي كل جين شفرة خاصة ببروتين معين. ويمكن أن يكون للبروتينات العديد من الوظائف تتراوح من التركيبية — ومثال ذلك بروتين اسمه «توبيولين» يصنع «هيكل» الخلية الداخلي — إلى الوظيفية، مثل تكوين أجزاء العضلات المسئولة عن انقباضها. هذا التدفق للمعلومات، الذي تترجم بواسطته المعلومات الموجودة في الدي إن إيه إلى رسالة (في الآر إن إيه؛ أي الحمض النووي الريبي) ثم إلى بروتين ما، يعد أحد المفاهيم المحورية في علم الأحياء.

البروتينات لبنات البناء الأساسية للخلايا؛ فهي المسئولة عن جميع أنشطتها الرئيسية. أما مكونات الخلايا الأخرى — كالدهون والسكريات — فتُصنَع نتيجة لأنشطة البروتينات. من الواضح إذًا أن البروتينات ينبغي عليها أداء وظائف عديدة. ومن بين هذه الوظائف إرسال الإشارات، سواء داخل الخلية الواحدة أو بين الخلايا المختلفة، والتركيب (نوع من السقالات المجهرية)، والأهم هو البروتينات المسماة بالإنزيمات التي تعمل على جزيئات حيوية أخرى لتنفيذ عملية تكوين جزيئات جديدة. وقد تكون هذه العملية تدميرية، مثل الإنزيمات التي تحتوي عليها الإفرازات الهضمية التي تحلل الطعام (ومساحيق الغسيل أيضًا!) أو بنَّاءة، كالإنزيمات التي تشترك في تصنيع جزيئات جديدة للخلية.

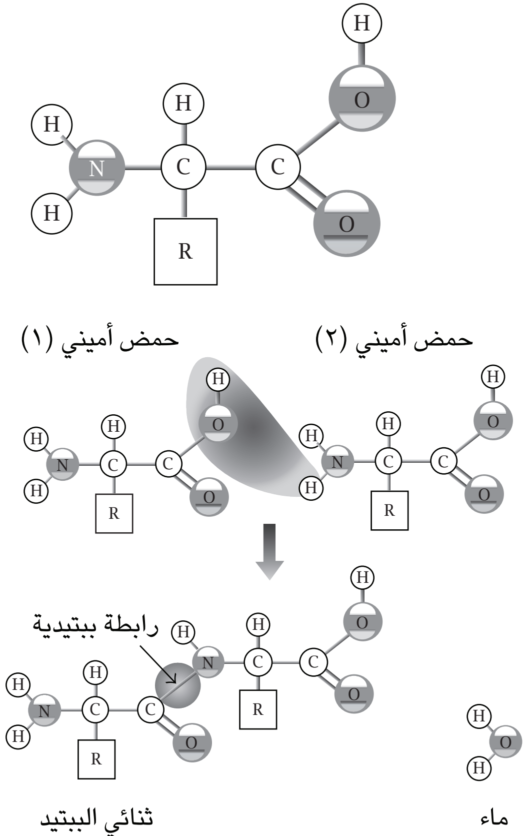
يتضمن إنتاج بروتين ما من أحد الجينات نسخ الجين إلى جزيء الحمض النووي الريبي الرسول داخل نواة الخلية. وهذا الجزيء له تركيب يشبه تركيب الدي إن إيه، لكنه يختلف معه في بعض الجوانب الرئيسية؛ أولها: أن سكر ديوكسي ريبوز (اختصاره حرف دي في كلمة الدي إن إيه) الذي يدخل في التركيب الأساسي للجزيء يحل محله سكر الريبوز (اختصاره حرف آر في كلمة آر إن إيه). وثانيًا: أن الجزيء هنا مكون من شريط واحد فقط. وثالثًا: أن قاعدة ثيمين تحل محلها قاعدة يوراسيل، مع أن نظام الأزواج يظل كما هو.



شكل ٢-٢: عملية النسخ.

لتصنيع الآر إن إيه، يجري مؤقتًا فك التحام حلزون الدي إن إيه المزدوج لينفصل كل خيط عن الآخر. يتجمع بعد ذلك جزيء آر إن إيه تكميلي وينتقل إلى خارج النواة حيث السيتوبلازم، ثم يلحم الدي إن إيه جزأيه من جديد. وتسمى هذه العملية — وهي جزء أساسي آخر من البيولوجيا — النسخ، ويصورها الشكل ٢-٢.

ما إن يصل الآر إن إيه الرسول إلى السيتوبلازم حتى يجب أن يتحول إلى بروتين، وهو الجزء الأساسي الثاني من عملية ترجمة الشفرة التي ينطوي عليها جزيء الدي



شكل ٢-٣: الأحماض الأمينية وتركيب البروتين.

إن إيه إلى بروتينات ذات وظائف محددة. ويقدم نوعٌ ثانٍ من الآر إن إيه — ويسمى الآر إن إيه الناقل — همزة الوصل بين الآر إن إيه الرسول ولبنات بناء البروتين. ومفتاح عملية الترجمة هذه الشفرة الثلاثية التي ينطوي عليها جزيء الدي إن إيه. والبروتينات — شأنها شأن الدي إن إيه — مصنوعة من سلاسل مكونة من جزيئات أبسط. ولبنات بناء البروتين — المسماة بالأحماض الأمينية — يمكن أن ترتبط معًا

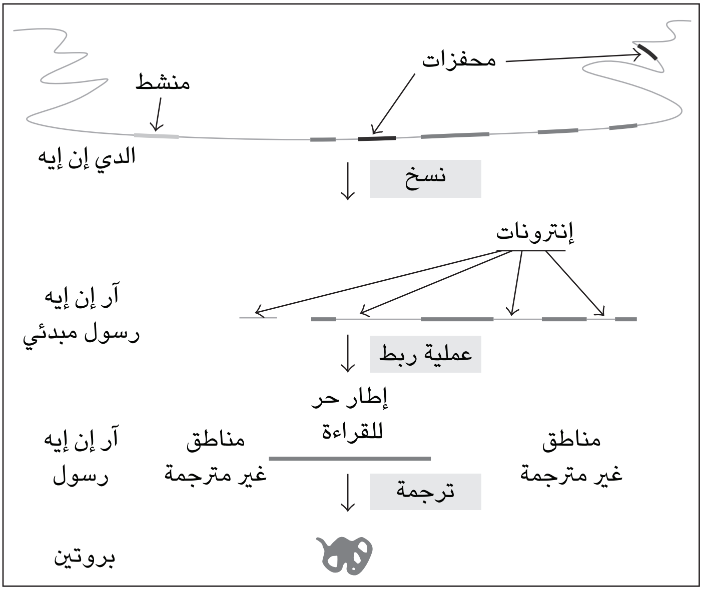
كي تكون سلاسل لا نهاية لها. ويحمل جزيء الحمض الأميني الرئيسي ثلاث سمات أساسية؛ تسمى الطرف الكربوكسي والطرف الأميني (ومن هنا جاءت التسمية) علاوة على فرع جانبي متغير (يرمز له بحرف "R" في الشكل ٢-٣) يمنح كل حمض أميني خصائصه المميزة.

مع أنه من الناحية النظرية يمكن أن يوجد عدد لا نهائي من أنواع الأحماض الأمينية، فلا يوجد سوى عشرين حمضًا فقط في الكائنات الحية. وتنتظم شفرة الدي إن إيه في مجموعات ثلاثية تسمى «شفرات». هناك ٦٤ شفرة ثلاثية الحروف محتملة باستخدام قواعد الأدينين (أ)، والثيمين (ث)/اليوراسيل (ي)، والسيتوزين (س)، والجوانين (ج). وكل ثالوث يحمل معنى معينًا، وهو إما أن يشير إلى حمض أميني معين أو يمثل في الواقع «علامة تنصيص»؛ مثال على ذلك أنه في نظام الشفرة هذا، تعني الحروف الثلاثة «أ ي ج» «ابدأ هنا» (وتسمى شفرة البدء)، أما «ي أ ج»، و«ي ج أ»، و«ي أ أ» فتعني «قف هنا». في حين ترتبط الشفرات الباقية بأحماض أمينية محددة؛ على سبيل المثال: السيستين إما «ي ج ي» أو «ي ج س». ولما كانت هناك ٦٤ مجموعة مختلفة محتملة في الشفرة الثلاثية، و٢٠ حمضًا أمينيًّا فحسب، فمعنى هذا أن بعض الأحماض الأمينية لها أكثر من شفرة ثلاثية. لهذا من الممكن بسهولة أن نرى أن الطفرة التي تغير قاعدة واحدة يمكنها أن تغير جذريًّا البروتين الناتج. على سبيل المثال: التغير من «ي ج س» (سيستين) إلى «ي ج أ» (إشارة إيقاف) يقصر طول البروتين الناتج، مع احتمال حدوث تغير كبير في وظيفته.

كما ذكرنا من قبل، ثمة آلية تنظيمية معقدة تحيط بالشفرة الرئيسية للجين (انظر الشكل ٢-٤) لتضمن تشغيل الجينات وإيقافها في التوقيتات الصحيحة. وهذا التنظيم لوظيفة الجين هو المعيب غالبًا في الخلية السرطانية.

يتطلب تنظيم التعبير الجيني التفاعل بين سلسلة معقدة من الأحداث. ولكي نفهم هذا، يحتاج الأمر لمعرفة قدر أكثر قليلًا من التفاصيل المتعلقة بتركيب الجين (انظر الشكل ٢-٤).

على كل من جانبي جزء الشفرة بأي جين توجد مناطق التحكم. ومثلما هو الحال مع الطفرة في منطقة الشفرة التي شرحناها من قبل، يمكننا بسهولة فهم الكيفية التي تؤدي بها التغيرات التي تطرأ على تنظيم الجين أو معالجة الآر إن إيه الرسول إلى إنتاج زائد أو ناقص لبروتين ما، أو توليد بروتين شاذ ذي خصائص غير مستحبة.



شكل ٢-٤: تركيب الجين ووظيفته.

وهذه المناطق الخاصة بالتحكم هي ذاتها تخضع للتنظيم من قِبل جينات أخرى، تسمى عوامل النسخ، التي تتحكم في ظهور التعبير الجيني صعودًا وهبوطًا كما لو كانت مفتاح تحكم في شدة الصوت. وعوامل النسخ هي المنظمات الرئيسية للعملية برمتها، ومن ثم فلا غرابة أن كثيرًا من الجينات التي تتدخل في الإصابة بالسرطان تبين أنها تنتمي لهذه العائلة من البروتينات.

(٣) السمات المميزة لمرض السرطان

أما وقد غطينا أساسيات آلية السرطان، فيمكننا الآن أن ننتقل إلى الأساليب التي تسير من خلالها الأمور على نحو خاطئ يتسبب في نشوء هذا المرض. في عام ٢٠٠٠، نشر اثنان من كبار علماء بيولوجيا الخلايا — وهما دوجلاس هاناهان وروبرت واينبيرج — بحثًا مهمًّا بعنوان «السمات المميزة للسرطان» أوجزا فيه التغيرات التي تجمع بين



شكل ٢-٥: السمات المميزة لمرض السرطان.[1]

كونها ضرورية وكافية في الوقت نفسه كي ينشأ السرطان. الخلية السرطانية تختلف عن الخلايا السليمة في أنها تنقسم بأسلوب غير منتظم. وعلاوة على ذلك، فإن لدى الخلايا السرطانية القدرة على الانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم وغزوها. ولخص هاناهان وواينبيرج العمليات التي من الضروري أن تقع داخل الخلية حتى تتحول من عضو

عادي ملتزم بالقانون من أعضاء المجتمع الخلوي إلى خارج عن القانون. وهذه التغيرات التي يصورها لنا الشكل ٢-٥ تتسم بالسمات الآتية:

- اكتفاء ذاتي في إشارات النمو الإيجابية.
- عدم الاستجابة للإشارات المثبطة.
- عدم الخضوع لعملية «الموت الخلوي المبرمج» الذي يهدف إلى التخلص من الخلايا المعيبة.
- تجنب التدمير الذي يقوم به جهاز المناعة.
- القدرة على النمو في أنسجة أخرى وغزوها على نحو مدمر.
- القدرة على المحافظة على النمو بتوليد أوعية دموية جديدة.

أول سمتين من هذه السمات تفسران أنفسهما على نحو معقول، وتؤديان إلى النمو غير المنتظم. أما الثالثة فأقل وضوحًا وهي مرتبطة بعملية التكوين. ولو كانت جميع الخلايا تنمو وتنقسم ببساطة، فما كان من الممكن — على سبيل المثال — أن تتشكل تكوينات أنبوبية جوفاء كالأمعاء أو الأوعية الدموية. ولكي يحدث ذلك، يجب حذف بعض الخلايا من الكائن النامي حسبما تملي احتياجات التركيب النامي. وتسمى هذه العملية — كما ذكرنا من قبل — الموت الخلوي المبرمج، وهي وظيفة أساسية من وظائف الخلية. ويُعَد الموت الخلوي المبرمج أيضًا طريقة يستخدمها الكائن للتخلص من الخلايا المعيبة أو التي أصابها خلل وظيفي مثل تلك الخلايا التي شارفت على نهاية عمرها وتحتاج إلى استبدالها. خلايا السرطان حسبما ينص تعريفها خلايا شاذة، ومن ثم يجب أن تكون ذاتية الحذف. فعجزها عن المرور بعملية الموت الخلوي المبرمج إذًا هو مفتاح تحولها من خلية شاذة إلى خلية ذات قدرة تكاثرية لا حدود لها. وثمة سمة أخرى للموت الخلوي المبرمج، وهي أن الخلايا التي تتلف بفعل العلاج الكيماوي أو الإشعاعي لا تموت في الغالب كليةً، وإنما تتعرض فقط لـ «إصابة مميتة». ويأتي موت الخلية لاحقًا عن طريق الموت الخلوي المبرمج؛ مما يوضح أن آلية التجنب لم تتوقف توقفًا تامًّا، حتى في الخلية السرطانية. لكن تزايد المقاومة للموت الخلوي المبرمج هو وسيلة تتفادى بواسطتها الخلية السرطانية التدمير بفعل العلاج الكيماوي أو الإشعاعي (انظر الفصل الثالث). لهذا؛ فإنه ليس من المستغرب أن يكون فهم عملية الموت الخلوي المبرمج أحد المجالات الرئيسية في أبحاث السرطان.

من السمات الأخرى المميزة للسرطانات قدرتها على النمو وغزو أنسجة أخرى في الجسم مع تفاديها التدمير بواسطة جهاز المناعة. ويمكن النظر إلى جهاز المناعة كما لو كان شرطة خلوية تتعرف على هوية الدخلاء من أمثال البكتيريا وتقضي عليهم. ولما كانت الخلايا السرطانية شاذة، فينبغي أن يكون جهاز المناعة قادرًا على التعرف عليها وتدميرها. إذًا تفادي هذه العملية يعد أمرًا ضروريًّا للسرطان. وكما أشرنا من قبل، فإن نمو الخلايا والأنسجة والأعضاء وتكونها عمليتان تخضعان لنظام دقيق للغاية من أجل ضمان نمو النوع الصحيح من الخلايا في الموضع والتوقيت الصحيحين في الكائن. ومن السمات الرئيسية لنمو السرطان اكتسابه القدرة على النمو في الموضع الخطأ، وهذه سمة تميز الورم الخبيث عن الحميد، الذي يمكنه النمو لكنه لا ينتشر ولا يغزو. والجدير بالذكر أن الأورام الحميدة يمكن مع ذلك أن يكون لها عواقب وخيمة، ومثال على ذلك الورم العصبي السمعي، وهو ورم حميد يصيب العصب السمعي الذي ينقل الإشارات من الأذن الداخلية إلى المخ. وهذا الورم يتضخم باطراد، مسببًا الصمم ومشكلات الاتزان، دون أن ينتشر مطلقًا إلى أي مكان آخر.

وآخر سمة مميزة للسرطان هي قدرته على تكوين مورد دموي جديدة له. فأي تجمع من الخلايا يزيد قطره عن قرابة عُشر المليمتر يحتاج إلى إمداد بالدم. ومع نمو الورم الجديد، يجب عليه إذًا أن يكتسب القدرة على تنشيط نمو الأوعية الدموية. وغالبًا ما يكون نمو الأوعية الدموية للأورام عشوائيًّا، ويتحول إلى الاستعانة بجينات لا تشترك في صيانة الأوعية الدموية الطبيعية. وتُعرَف هذه العملية بتولد الأوعية الورمية، ونظرًا لاختلافها عن تولد الأوعية الطبيعي، صارت هدفًا مهمًّا لتطوير عقاقير السرطان. لو كان من الممكن إيقاف إمداد الدم للسرطان، لَمُنِع بذلك من تحقيق المزيد من النمو. ومن أنجح عقاقير الجيل الجديد من العلاجات الجزيئية الموجهة «بيفاسيزوماب» («أفاستين»)، الذي يستهدف هذه العملية.

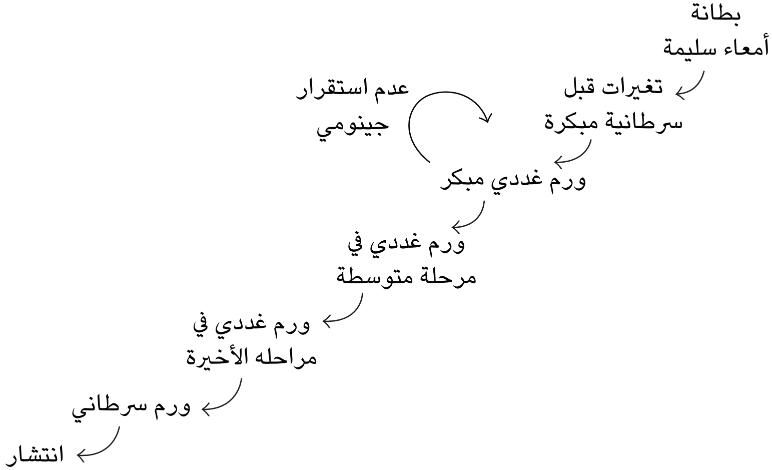
(٤) التسرطن: كيف يبدأ السرطان؟

كما أشرنا من قبل، يحدث السرطان عندما تقع التغيرات التي يشترط حدوثها لتحقيق السمات المميزة له. ولكي نفهم الكيفية التي ينشأ بها السرطان، نحتاج الآن إلى التحول إلى الكيفية التي تتسبب بها العوامل الخارجية في حدوث السرطان، وهي عملية يطلق عليها التسرطن. ينشأ السرطان في الأساس نتيجة لحدوث تلف في حمض الدي إن إيه،

يؤدي إلى التغيرات التي شرحناها آنفًا ويوضحها الشكل ٢-٥. إذًا جميع العوامل التي تتلف الدي إن إيه مواد من المحتمل أن تكون مسرطنة؛ أي عوامل تتسبب في حدوث السرطان. غير أن العكس ليس صحيحًا؛ فليست كل المواد التي تساعد في التسبب في السرطان هي نفسها تتلف الدي إن إيه مباشرةً، وإن كان هذا هو ما يحدث دائمًا في نهاية العملية. ومن أمثلة المواد المسببة للسرطان التي لا تحدث تلفًا مباشرًا بالدي إن إيه الكحول والهرمونات الجنسية المتسببة في الإصابة بسرطاني الثدي والبروستاتا. وهناك العديد من أنواع المواد المسرطنة والكثير منها ذو شهرة واسعة، مثل دخان السجائر والأشعة المؤينة. وإذا أخذنا تدخين السجائر كمثال، فنحن نعلم أنه يستلزم الأمر عادةً تدخين عدد كبير من السجائر على مدار سنوات عديدة حتى ينشأ السرطان. وهذا يشير إلى أن عملية التسرطن بطيئة، ومن المحتمل أن تتضمن أكثر من خطوة واحدة. ومن المناقشة السابقة، يمكننا التنبؤ بأن الأمر يستلزم طفرات تصيب مجموعات متنوعة من الجينات حتى تتسبب في التغيرات الرئيسية التي وصفها هاناهان واينبيرج. هذه السلسلة من الأحداث افتُرِضت أيضًا في مطلع التسعينيات من القرن الماضي، وكثيرًا ما يطلق عليها الآن «سلسلة فوجلستاين»، وتمثل كل خطوة في السلسلة طفرة جديدة (الشكل ٢-٦).

درست مجموعة د. فوجلستاين سرطان الأمعاء الوراثي، وهو حالة تتضمن عددًا من الخطوات التي من المعروف أنها محتملة التسرطن (وتسمى أيضًا محتملة الخباثة) التي يمكن التعرف عليها عند المرضى. جمعت المجموعة أنسجة من المرضى، وعكفت على تحديد الجينات التي كانت شاذة في مختلف الخطوات على مسار المرض بدءًا من بطانة الأمعاء الطبيعية وصولًا إلى السرطان الذي تظهر أعراضه واضحة سريريًّا. وتبين أنه من الممكن تحديد الجينات المرشحة التي يجب أن تتعرض للتلف حتى تحدث كل خطوة من خطوات السلسلة. وأوضحت الأبحاث التي تلت ذلك أن سلاسل مماثلة من الأحداث تنطبق على جميع أنواع الأورام، وإن كانت الجينات التي تدخل في الأمر وترتب أحداث التلف تتباين.

ومن الطرق المثمرة لتحديد الجينات دراسة العائلات المصابة بما يسمى بالسرطان «الوراثي». وربما كانت هذه التسمية خاطئة قليلًا؛ فالسرطان لا يورث بنفس طريقة وراثة عقد من الماس مثلًا؛ أي شيء عيني سليم ومكتمل البناء. لكن ما يورث هنا هو احتمال مرتفع ارتفاعًا كبيرًا فيما يتعلق بالإصابة بالمرض مبكرًا، وغالبًا ما يكون ذلك في



شكل ٢-٦: سلسلة فوجلستاين.

صورة مزدهرة وشرسة للغاية. وأحد هذه الأمراض داء السلائل القولوني الورمي الغدي، والمصابون بهذا المرض تتكون لديهم أورام غدِّية حميدة متعددة في سن مبكرة. وبمرور الوقت، تتحول بعض هذه الأورام إلى سرطان، وإذا لم يتلقَّ المرضى علاجًا، يتوفون عادةً في بدايات الأربعينيات من عمرهم نتيجة لسرطان الأمعاء. وأظهرت الدراسات التي أجريت على المصابين بهذا المرض أن لديهم شذوذًا في جين معين، أطلق عليه اسم «إيه بي سي». وأدى التعرف على هذا الجين لدى هؤلاء المرضى إلى مواصلة دراسة وظيفته، وتبين أنه يؤدي وظيفة «مفتاح الإيقاف». فإذا أصيب هذا الجين بعطل، يختفي بذلك عامل فحص مهم لنمو الخلية وتتكون الأورام الغددية. ومثلما هو الحال غالبًا في السرطانات الوراثية، تبين أن السرطانات غير الوراثية الأكثر شيوعًا تشترك في صفات شاذة مماثلة. وتؤكد الدراسات التي أجريت على سرطان الأمعاء غير الوراثي أن جين «إيه بي سي» يصاب بخلل وظيفي فيما يقرب من ٨٠٪ من هذه الحالات المتفرقة. من الواضح إذًا أن لهذا الجين وظيفة محورية في تنظيم النمو الطبيعي لبطانة الأمعاء.

وهكذا كثيرًا ما تسلط الدراسات التي تجرى على السرطان الوراثي الضوء بشدة على السبب وراء نظيره غير الوراثي. وساعدت دراسة هذه «العائلات السرطانية» في تحديد الجينات الرئيسية المرتبطة بالسرطان، مثل جين «إيه بي سي»، وجين «آر بي» (المرتبط بالورم الأرومي الشبكي، وهو نوع نادر من الأورام يصيب شبكية الأطفال)، و«بي ٥٣» (المرتبط بمتلازمة لي فروميني التي يصاب فيها المرضى بعدة سرطانات متنوعة)، و«في إتش إل» (المرتبط بمتلازمة فون هيبل لينداو، وهو مرض مركب يشمل سرطان الكلى). بالإضافة إلى ذلك، يساعدنا فحص التاريخ الطبيعي المتنوع للمرض الوراثي في فهم ما يمكن أن تكون عليه الوظيفة الطبيعية لهذه الجينات. وجميع الجينات المذكورة فيما سبق يطلق عليها اسم الجينات «الكابحة للأورام»، غير أن هذه تسمية خاطئة؛ لأن هذا ليس دورها الرئيسي في الكائن الحي. ومثلما يمكن أن نخمن من معلوماتنا عن جين «إيه بي سي»، فإن هذه الجينات مُنظِّمات رئيسية لدورة حياة الخلية (النقطتان الأوليان من السمات الرئيسية التي ذكرناها فيما سبق)، ويؤدي الضرر أو الإبطال الذي يلحق بوظائفها إلى نمو غير خاضع للسيطرة. وسلطت عملية فحص الوظائف الطبيعية لهذه الجينات الضوء بشدة على الأسلوب الذي تُنظَّم به دورة حياة الخلية. ولما كان غياب السيطرة على دورة حياة الخلية سمة مميزة لمرض السرطان، فإن الكثير من أساليب علاج المرض تؤدي عملها عن طريق التدخل في عمل جينات دورة حياة الخلية التي تخفق داخل الخلية السرطانية. علاوة على ذلك، يغزو جيل جديد من عقاقير السرطان — وهي العلاجات الجزيئية الموجهة — كلًّا من العيادات والعناوين الرئيسية للأخبار في الوقت الراهن (انظر الفصل الثالث). وتؤدي هذه العقاقير عملها عن طريق استهداف جزيئات محددة معروف أن وظائفها تختل في حالات السرطان.

ومع ذلك، لا تشترك جميع جينات السرطان الوراثي مباشرةً في دورة حياة الخلية. ولعل من الأمثلة الجيدة على ذلك جين «في إتش إل»، الذي تم التعرف عليه في البداية لدى مرضى متلازمة «فون هيبل لينداو». ومن يعانون هذه الحالة يصابون باضطرابات متعددة في سن مبكرة، من بينها تكون الأكياس في الجهاز العصبي، وبالتحديد في المخيخ (أحد أجزاء المخ الضالعة في الاتزان والتنسيق)، والحبل الشوكي، والشبكية، بجانب الأورام الكلوية الحميدة والخبيثة. وعادةً ما تصيب الأورام الكلوية الكليتين معًا، وتكون متعددة، وتبدأ في سن مبكرة. أما فيما يتعلق بجين «إيه بي سي»، فيرث المريض جينًا واحدًا غير فعال، وإذا حدثت إصابة للجين الآخر لا يتبقى أي بروتين «في إتش إل» فعال

في الخلية. ومع علمنا بأن الأورام الكلوية نادرة الحدوث نسبيًّا وإن كانت شائعة لدى مرضى «في إتش إل»، فإن هذا يُنبئنا بأن احتمالات معاناة جين معين من إصابة واحدة تكون مرتفعة نسبيًّا، لكن المعاناة من إصابتين تستغرق وقتًا أطول كثيرًا، ومن ثم تكون الأورام المتفرقة منفردة وتبدأ في سن متأخرة كثيرًا.

كشفت دراسة تفصيلية أجريت على جين «في إتش إل» أن له دورًا في استشعار مستويات الأكسجين داخل الخلية. وإذا كان الأكسجين منخفضًا، يؤدي هذا إلى بث إشارات إلى الخلايا المجاورة كي تبدأ في إنتاج أوعية دموية جديدة. بعبارة أخرى، فهو ينظم تولد الأوعية؛ إحدى السمات المميزة لمرض السرطان (انظر الشكل ٢-٥). وقد أوضحت دراسات أخرى أن هذه التغيرات كافية لدفع الخلية السرطانية داخل أنبوب الاختبار، وأن استبدال جين في إتش إل في هذه النماذج سيعكس السمات السرطانية للخلايا. علاوة على ذلك، يتميز نمط الورم الكلوي لدى مرضى «في إتش إل»، والمسمى بسرطان الخلية الكلوية، بثراء شديد في الأوعية الدموية، مثلما يمكن أن نتكهن من عمل الجين. وكشفت دراسة أجريت على سرطانات الخلية الكلوية المتفرقة (غير الوراثية) أن «في إتش إل» يصاب بطفرة في حوالي ٧٠٪ من الحالات، وهذا يجعل مسار «في إتش إل»/عملية تولد الأوعية هدفًا جذابًا للعلاج. والأبحاث التي أجريت على العلاجات الحديثة القائمة على «في إتش إل» لعلاج سرطان الكلى — وهو نوع سيئ السمعة من ناحية صعوبة علاجه ما إن ينتشر — برهنت على أنها مثمرة للغاية؛ فحصلت ستة مركبات على تراخيص منذ عام ٢٠٠٦. هذا فضلًا عن العديد من العقاقير الأخرى التي تنتظر دورها كي يرخص لها بعلاج مرض لم يرخص لعلاجه على مدى الخمسة والعشرين عامًا الماضية سوى مركبين فقط. وكل هذه المركبات تستهدف جوانب من المسار الذي حددته الأبحاث الوراثية التي أوجزناها فيما سبق.

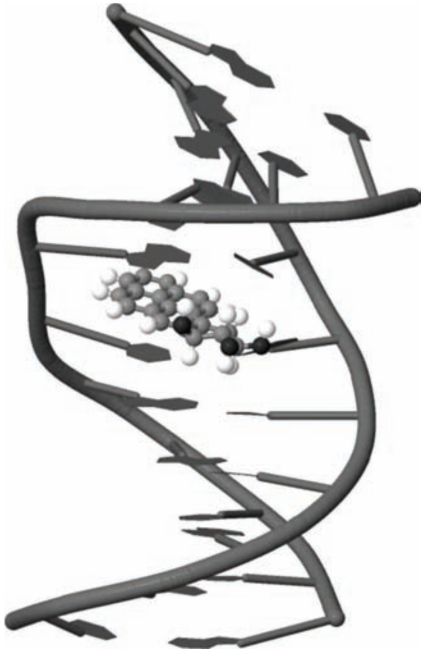
(٥) السرطان غير الوراثي

مع أن السرطانات الوراثية تسلط ضوءًا هامًّا على فئات الجينات المرتبطة بالسرطان، فإن أغلب حالات السرطان لا تنشأ عن نزعة وراثية واضحة. وكما رأينا في الفصل الأول، فإن الأسباب الرئيسية للوفيات الناجمة عن السرطان على مستوى العالم تنشأ من أورام في الرئة والمعدة والكبد والقولون والثدي. ومن بين هذه السرطانات، يرتبط سرطان الرئة ارتباطًا قويًّا بتدخين السجائر. ويرتبط سرطان الكبد بالعدوى بفيروس الالتهاب الكبدي

الوبائي ب، إلى جانب الدور البارز لمعاقرة الكحوليات في هذا الصدد. ومن المفترض أن سرطانات القناة الهضمية مرتبطة بالغذاء، لكن السبب لا يزال غير مفهوم تمامًا على وجه الدقة. وبالمثل، يتصل بوضوح سرطان الثدي (وسرطان البروستاتا لدى الرجال) بكل من العوامل الغذائية والهرمونية معًا. فكيف يمكن لهذه المؤثرات المتنوعة أن تعمل على إحداث التغيرات المؤدية للإصابة بالسرطان التي شرحناها فيما سبق؟

لعل سرطان الرئة أفضل مثال مفهوم على كيفية تفاعل إحدى المواد المسرطنة الموجودة في البيئة لتؤدي إلى الإصابة بالسرطان. يرتبط الخطر ارتباطًا واضحًا بكمية التبغ المستهلك — فثمة تأثير للجرعة — وبالفترة الزمنية للاستهلاك. والمدخنون الذين يقلعون عن التبغ قبل الإصابة بالسرطان يقل بالتدريج احتمال إصابتهم بالمرض بعد الإقلاع. ومن ناحية نموذج مثل سلسلة فوجلستاين، فلا بد أن يكون التدخين مسئولًا عن التسبب في الخطوات الأولى بالسلسلة، وأن يكون استمرار التدخين محفزًا على وقوع الخطوات التالية. في النماذج النظرية الأقدم للتسرطن، كان يطلق في الغالب على الخطوة الأولى الاستهلال، والخطوات التالية تنشيط نمو الورم، في حين تسمى الخطوة الأخيرة بالتحول. ولا تزال لهذه المصطلحات قيمتها، وفي المختبر، كثيرًا ما يشار إلى المركبات التي تحول النمو الحميد للخلايا إلى نمو سرطاني بأنها تحويل للخلايا. وكشف تحليل دخان التبغ عن مجموعة من المركبات التي تؤدي إلى التحول في نظم المزارع الخلوية. وكشفت دراسة مستفيضة لمكونات الدخان عن الآليات الجزيئية الدقيقة التي تعمل في هذا الصدد، وصولًا إلى أسلوب التفاعل مع حلزون الدي إن إيه المزدوج. ومن بين المركبات الرئيسية المتهمة في هذا الشأن ذلك المسمى بنزوبيرين، وقد أظهرت البحوث التي أجريت بعناية أنه يتحد مع حلزون الدي إن إيه، فيدمر تركيبه. ويعرض الشكل ٢-٧ جزيء بنزوبيرين متداخلًا مع حلزون الدي إن إيه المزدوج.

كما ذكرنا من قبل، من الواضح أن هناك حاجة لحدوث تلف لجزيء الدي إن إيه — وهو حدث استهلالي تعقبه بصفة عامة فترة مطولة من تراكم المزيد من التلف، يطلق عليه أحيانًا التنشيط — قبل وقوع حدث تحول نهائي يحول العلة محتملة التسرطن إلى سرطان مكتمل المعالم. وفي حالة التبغ، يبدو أن محفز العملية هو التعرض المستمر لدخان التبغ، الذي له خواص واضحة مدمرة للدي إن إيه. أما فيما يتعلق بالأمراض الأخرى، وبالتحديد سرطانَيِ الثدي والبروستاتا، فإن دور المنشط هنا تلعبه هرمونات الشخص ذاته. وكما أشرنا في الفصل الأول، يتأثر احتمال الإصابة بسرطان الثدي بفترة



شكل ٢-٧: البنزوبيرين ملتحم مع تركيب الدي إن إيه من الداخل.[2]

تعرض الثدي لهرمونات الأنوثة على نحو متكرر، ومن ثم يؤدي البلوغ المبكر وقلة عدد مرات الحمل مع عدم الرضاعة الطبيعية إلى ارتفاع نسبة احتمال الإصابة. وجاء الاستدلال على ذلك من أن الدورات المستمرة من التغيرات التي تطرأ على الثدي والمستحثة بالدورة الطمثية تضخِّم أي تلف مبدئي يحدث للدي إن إيه نتيجة لشكل ما من المسرطنات البيئية. وهناك تأثير مشابه لذلك يحدث في حالة سرطان البروستاتا، يتمثل في أن الرجال الذين يتعرضون للإخصاء في مرحلة مبكرة من العمر (مثل الخصيان) يكون احتمال تعرضهم للإصابة بسرطان البروستاتا منخفضًا للغاية مقارنةً بأقرانهم الذي من المفترض أنهم يتعرضون لنفس المواد المسرطنة البيئية. ويلعب الكحول دورًا مماثلًا في حالة مرض الكبد. فالكحول، كما سبق أن ذكرنا، ليس مادة مسرطنة مباشرة؛ فهو لا يدمر الدي إن إيه، غير أن الإفراط طويل المدى في معاقرة الكحوليات يستحث دورات

التلف والترميم داخل الكبد، مع ارتفاع معدل إحلال الخلايا. وكما هو الحال في التغيرات الدورية في الثدي، يعمل هذا النشاط المتزايد باستمرار على تضخيم الضرر الذي تتسبب فيه المركبات المدمرة للدي إن إيه التي يجب أن تكون هي الأخرى موجودة، وهذا يزيد من فرصة تراكم المزيد من تلف الدي إن إيه ونشوء السرطان.

كما أوضحنا في الفصل الأول، في حالة سرطان الكبد، تتوافر أيضًا معرفة تفصيلية عن أكثر المواد المسرطنة شيوعًا، وهي العدوى بالالتهاب الكبدي الوبائي. يُعَد هذا المرض سببًا رئيسيًّا للمعاناة على مستوى العالم، ولكن بالأخص في الصين ومناطق أخرى من آسيا حيث نسبة تصل إلى ١٠٪ من السكان مصابون بعدوى مزمنة بهذا المرض، وتقل النسب في الهند والشرق الأوسط، في حين نجد معدلاته في أوروبا وأمريكا الشمالية أقل من ١٪، ويكون احتمال الإصابة بالعدوى المزمنة في أعلى صوره لدى من يصابون بالعدوى في مرحلة الرضاعة. ومنذ عام ١٩٨٢، توفر لقاح ضد فيروس الالتهاب الكبدي الوبائي ب. ومع تطبيق برامج التلقيح في بلدان عديدة منذ عدة سنوات، تمكن العلماء من إتمام الاختبار النهائي للعلاقة بين الفيروس والسرطان. لو كانت هذه العلاقة سببية، فمن المفترض أن تحول الوقاية دون الإصابة بالعدوى، وهذا ما حققته فعلًا. أما الآلية الجزيئية الدقيقة التي يتسبب من خلالها الفيروس في الإصابة بالسرطان، فلا تزال محل دراسة، غير أنه في حالة التدخين، فالدليل مقنع الآن على وجود علاقة سببية.

إذا انتقلنا إلى نوع آخر من السرطان يرتبط بالعدوى؛ ألا وهو سرطان عنق الرحم، يمكننا أن نرى قصة مماثلة. فقد لوحظ في عشرينيات القرن العشرين أن سرطان عنق الرحم أكثر انتشارًا لدى النساء متعددات العلاقات الجنسية، وتحديدًا الغواني، ويندر لدى الراهبات (ماعدا من سبق لهن ممارسة نشاط جنسي)، ما يشير إلى سبب متعلق بالعدوى المنتقلة عن طريق الجنس. وقد أوضح هارالد تسور هاوزن في عام ١٩٧٦ أن المرض يرتبط بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري. فتوصل دكتور تسور هاوزن إلى وجود الدي إن إيه لفيروس الورم الحليمي البشري في كل من البثور التناسلية وسرطان عنق الرحم. ونال هذا العالم جائزة نوبل في الطب على هذا الاكتشاف وعلى أبحاثه اللاحقة في هذا المجال، التي شرحت الروابط الجزيئية الدقيقة بين الفيروس والسرطان. ينتج الفيروس بروتينات متنوعة تتفاعل مع جينين اسمهما «آر بي» و«بي ٥٣»، وكلاهما من العوامل المتحكمة في دورة حياة الخلية؛ ما يوفر مسارًا واضحًا لإحداث السرطان.

أثبت ابتكار أحد اللقاحات ضد فيروس الورم الحليمي البشري، ومن ثم ضد سرطان عنق الرحم أنه أكثر تحديًا من الناحية التقنية من لقاح الالتهاب الكبدي الوبائي

ب. غير أن الرابطة بين العدوى الفيروسية المزمنة والسرطان أتاحت دراسة المراحل محتملة الخباثة لسرطان عنق الرحم. وأدى ذلك إلى اكتشاف أنه يمكن التعرف على هذه المراحل في بقع الخلايا التي تؤخذ من عنق الرحم بواسطة ملعقة خشبية ثم تُفحص تحت المجهر. وسمح التعرف على مرحلة ما قبل السرطان، المسماة بتكون الورم داخل ظهارة عنق الرحم، أو الورم السرطاني الموضعي بالتوصل إلى علاج وقائي. وتطبق معظم الدول الأوروبية والأمريكية الشمالية عمليات فحص شاملة مبنية على اختبار بقعة مأخوذة من عنق الرحم. ووفقًا للتقديرات، أنقذت هذه البرامج حياة آلاف النساء. وحديثًا، توفر لقاح ضد الأنواع المختلفة من فيروس الورم الحليمي البشري التي ترتبط بسرطان عنق الرحم في عام ٢٠٠٦، وبدأ في الظهور ضمن برامج التلقيح التابعة للصحة العامة للفتيات كوسيلة للوقاية من العدوى، وما يحمله من ثم من خفض لخطر الإصابة بالسرطان. أُثير بعض الجدل حول اللقاح؛ فيفسره البعض على أنه وسيلة للحماية من مخاطر تعدد العلاقات الجنسية. لكن الوقاية من أحد الأمراض التي تنتقل عن طريق الجنس لا تقلل من مخاطر الفيروسات الأخرى كفيروس نقص المناعة البشرية. وإضافة إلى ذلك، فإن هذا اللقاح سيقي النساء من مخاطر تعدد العلاقات الجنسية السابقة لأزواجهن، وهو أمر ليس لديهن أي سيطرة عليه بأي حال. لكن الأمر سيتطلب فترة تتراوح بين ١٠ و٢٠ عامًا حتى نشهد جدواه؛ فهذه هي الفترة الزمنية الفاصلة النموذجية بين الإصابة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري ونشوء السرطان.

هوامش

(1) Reprinted from Hanahan and Weinberg, *The Hallmarks of Cancer*, Vol. 100 (2000): 57–70, with permission from Elsevier. © 2000 Elsevier.

(2) Nahin, Barnes, Stussman, and Bloom, *Costs of Complementary and Alternative Medicine (CAM) and Frequency of Visits to CAM Practitioners: United States, 2007*. National health statistics reports, no. 18 (Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009). © National Center for Complementary and Alternative Medicine, NIH, DHHS, and RSCB Protein Data Bank.

الفصل الثالث

كيف يُعالَج السرطان؟

علاج السرطان أمر بالغ التعقيد، ويتطلب عادةً مشاركة من عدة جماعات متنوعة تتراوح ما بين أطباء من جميع التخصصات، من بينها الممارسون العموميون (أطباء الأسرة)، والجراحون، وإخصائيو الأورام، وإخصائيو علم الأمراض، وإخصائيو الأشعة، وإخصائيو رعاية تسكين الألم، إضافة إلى عدد هائل من الفنيين المدربين الآخرين كالممرضات، وفنيي الأشعة والعلاج الطبيعي والمعامل وأقسام العلاج الإشعاعي، ومساعدي التمريض، والقائمة طويلة وممتدة. تتباين التفاصيل التنظيمية لهذه الجماعات المختلفة تباينًا هائلًا من بلد لآخر، وهي نتاج كل من سياسات الرعاية الصحية واقتصادياتها معًا.

في محاولة للالتفاف على هذه المشكلة، سوف أقدم منظومة علاج السرطان كرحلة تبدأ من الأعراض مرورًا بتشخيص المرض وعلاجه ومتابعة العلاج وصولًا إلى رعاية تسكين الألم لمن يعانون انتكاسات غير قابلة للشفاء. وتعالج نظم الرعاية الصحية المختلفة هذه الوقائع بسبل شتى، لكن المبادئ الأساسية بصفة عامة، واحدة إلى حد بعيد. ويقدم القسم الأخير من هذا الفصل استعراضًا شاملًا للفئات الرئيسية المختلفة للعلاج، مثل الجراحة والعلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي.

(١) التشخيص المبدئي والأبحاث

لا يزال معظم المرضى يذهبون إلى الأطباء وهم يعانون أعراضًا كالسعال المستمر أو مشكلات كظهور دم في البول. وهناك أعداد كبيرة أيضًا تكتشفها برامج الفحص، التي تُجرَى سواء على أساس رسمي نظامي (مثل سرطان الثدي وعنق الرحم) أو غير رسمي

(مثل اختبار المستضد البروستاتي النوعي لاكتشاف سرطان البروستاتا). وبعض الحالات تُكتشَف بالمصادفة أثناء إجراء أبحاث لمشكلات أخرى. ومن أمثلة ذلك الأشعة التي تُجرَى على البطن يمكن أن يُكتشَف من خلالها ورم كلوي عديم الأعراض. وسوف أعود إلى هذه الفئات من المرضى.

يذهب معظم المرضى إلى أطبائهم وهم يشكون من عارض ما لاحظوه وأحسوا بالقلق تجاهه. ومع أن الأعراض — مثلها مثل البشر أنفسهم — تتنوع تنوعًا لا حدود له، فيمكن في أغلب الحالات تقسيمها إلى مجموعات، فنجد تلك التي تتسبب في خلل بالوظائف الطبيعية، مثل ورم المخ الذي يسفر عن خلل في الحركة الطبيعية للجسم، أو الأعراض الشاذة الناجمة عن تلف تسبب فيه الورم، كالنزيف، أو الألم، أو السعال. وقد تكون الفترة التي تمر بين ظهور الأعراض الأولية وتشخيص المرض بالغة القصر، وقد تطول في بعض الأحيان فتمتد سنوات. في بعض الأحيان، يكون التأخير في التشخيص مرده إلى سوء تأويل الأطباء للأعراض، وفي أحيان أخرى نتيجة لإهمال ذاتي متعمد أو خداع المرضى لأنفسهم، وفي أحيان أيضًا يكون مزيجًا من الاثنين.

ومن الطبيعي أن إدراك ضياع فرصة التوصل إلى تشخيص مبكر يمكن أن يسبب لاحقًا مشاكل خطيرة في العلاقة بين المريض والطبيب، وغالبًا ما يكون هذا في وقت يكون فيه المريض في أمسِّ الحاجة إلى الطبيب. ويمر أطباء الأسرة بأوقات عصيبة في هذا الصدد؛ على سبيل المثال: الصداع وآلام الظهر من الأعراض الشائعة بين الناس، وفي الغالبية العظمى من الحالات تكون أسبابها حميدة، وربما لا تحتاج إلا لمداواة الأعراض فقط، دون الحاجة لإجراء أبحاث مستفيضة. غير أنه في بعض الأحيان — بالطبع — ربما تشير هذه الأعراض إلى ورم كامن بالمخ أو الحبل الشوكي. ومن الأمثلة الأخرى على ذلك وجود دم في البراز. وجميع طلبة الطب يعلمون أن هذا الأمر قد يدل على أن المريض مصاب بسرطان الأمعاء. ويعلم جميع أطباء الأسرة أن حالات كالبواسير (حالة مسببة للألم بالشرج قد تسبب به نزيفًا) شائعة حقًّا لدى المرضى الواقعين ضمن النطاق العمري المعرض لخطر الإصابة بسرطان الأمعاء. فكيف يمكنهم التمييز إذًا بين الحالة الحميدة والخطيرة (وإن كانت نادرة) دون أن يبالغوا في إجراء الأبحاث على مرضاهم؟ غالبًا ما تكمن الإجابة عن هذا السؤال في مهارة أساسية أخرى يتعلمها طلبة الطب، وهي فن الحصول على تاريخ دقيق للحالة الصحية. ومن هنا، فإن التغير المباغت وغير المتوقع — مثل النزيف المختلط بالبراز — يكون على الأرجح نتيجة للسرطان، مقارنةً ببقع الدم الأحمر الفاقع الصغيرة التي قد نجدها على ورق التواليت كل بضع سنين.

(٢) الفحص للكشف عن السرطان

لو كنَّا نحيا في عالم مثالي، لتمكنَّا من إجراء اختبارات تكشف عن مرض السرطان قبل بلوغه أخطر المراحل؛ مما يسمح بالتدخل المبكر وأمل أكبر في الشفاء. ويُطلَق على هذه العملية «الفحص»، وهي متاحة الآن لعدد من أنواع السرطان: الثدي، والرحم، وعنق الرحم، والأمعاء. بالإضافة لذلك، يمكن لاختبار المستضد البروستاتي النوعي أن يكون اختبار فحص لسرطان البروستاتا، غير أن استخدامه لا يزال محل جدل. ومن المفيد وصف سمات اختبار الفحص النموذجي، ثم بحث كيفية تطبيق هذه الاختبارات عمليًّا.

ويوضح المثال الآتي هذا الأمر:

سمات اختبار الفحص النموذجي (المصدر: منظمة الصحة العالمية)

- يجب أن يكون المرض المستهدف نوعًا شائعًا من السرطان ومرتبطًا بمعدل وفيات مرتفع.
- يجب أن يتوافر لهذا المرض علاج فعال قادر على تقليص حجم خطر الوفاة لو طُبِّق في مرحلة مبكرة بقدرٍ كافٍ.
- يجب أن تكون إجراءات الاختبار مقبولة وآمنة وغير باهظة التكلفة نسبيًّا.

بالإضافة إلى ذلك، علينا أن نضع ما يأتي في الاعتبار:

- معدلات إيجابية صحيحة: تشخيص المرضى تشخيصًا صحيحًا بأنهم مرضى.
- معدلات إيجابية خاطئة: تشخيص الأصحاء خطأً بأنهم مرضى.
- معدلات سلبية صحيحة: تشخيص صحيح للأصحاء.
- معدلات سلبية خاطئة: تشخيص المرضى خطأً بأنهم أصحاء.

وهذا أمر جيد للغاية لاختبار يُجرَى في الطب السريري؛ فنتيجة إيجابية للمسح الخاص بشخص ما مشتبه في إصابته بمرض كبدي تعد مؤشرًا قويًّا على إصابة هذا الشخص بالمرض. كيف يكون هذا إذًا اختبار فحص؟

لتوضيح الفارق بين استخدام اختبار ما لتشخيص حالة شخص معلوم بالفعل أنه مريض، وبين فحص المرض لدى أفراد لا يشكون من أي أعراض، يمكننا النظر

جدول ٣-١: العلاقة بين نتائج مسح الكبد والتشخيص الصحيح.*

	المرضى المصابون بمرض كبدي	المرضى غير المصابين بمرض كبدي	الإجمالي
مسح الكبد			
غير طبيعي (+)	٢٣١	٣٢	٢٦٣
طبيعي (−)	٢٧	٥٤	٨١
الإجمالي	٢٥٨	٨٦	٣٤٤

* هكذا فالحساسية للمرض (المرضى المصابون بالكبد وجاءت نتيجة مسحهم بأن حالتهم غير طبيعية/إجمالي المرضى الذين جاءت نتيجة مسحهم إيجابية) = ٢٣١/ ٢٣١ + ٣١ = ٠٫٨٨.

والنوعية (أي المرضى الذين جاءت نتيجة مسحهم طبيعية ولا يعانون أي مرض/إجمالي المرضى الذين جاءت نتيجة مسحهم طبيعية) = ٥٤/(٢٧ + ٥٤) = ٠٫٦٧.

وهناك قياس آخر وهو القيمة التنبُّئية الإيجابية (أي نسبة المرضى الذين جاءت نتيجة مسحهم غير طبيعية ويعانون مرضًا كبديًّا) = ٢٣١/(٢٣١ + ٢٧) = ٠٫٨٩.

والقيمة التنبُّئية السلبية للفحص السلبي (نسبة المرضى الذين جاءت نتيجة مسحهم سلبية، ولا يعانون مرضًا كبديًّا) = ٥٤/(٣٢ + ٨٦) = ٠٫٤٥.

في الأرقام المتعلقة بسرطان الثدي. لنفترض مثلًا أن معدل الحالات الفائتة (النوعية) في من خضعنَ للاختبار ١٠٪، وأن مستوى المرض الذي لم يُكشَف عنه بعد في مرحلته المبكرة يبلغ واحدًا من بين كل ٥٠٠ فرد. إذا اختبرنا ١٠٠ ألف امرأة، فإن الاختبار النموذجي سيؤدي إلى ٢٠٠ اختبار ذي نتيجة إيجابية لدى من يعانين السرطان فعلًا، و٩٩٨٠٠ اختبار ذي نتيجة سلبية لدى من لا يعانين المرض. لكن اختبارنا، بالرغم من جودته، ليس مثاليًّا ولن يكتشف سوى ١٨٠ حالة من بين كل ٢٠٠، تاركًا ٢٠ شخصًا وقد اطمأنوا خطأً لعدم إصابتهم بالمرض. وبالعكس، فإن الاختبار أيضًا ليس دقيقًا تمامًا. لنفترض مثلًا أن ٩٥٪ ممن لم يصبهن المرض ظهرت نتيجة اختبارهن سلبية، لكن ٥٪ منهن ظهرت نتيجة اختبارهن إيجابية خطأً. عند تطبيق هذا على عينتنا في التحري، نجد معناه أن ٥٪ من ٩٩٨٠٠ حالة غير مصابة بالمرض ستظهر نتيجة اختبارهن إيجابية خطأً. وتكون محصلة هذا ٤٩٩٩ اختبارًا ذا نتيجة إيجابية خطأً لدى سيدات غير مصابات بالمرض. ومعنى هذا أن أقلية فقط (١٨٠/ ٤٩٩٩ = ٤٪) من اللاتي ظهرت نتيجة اختبارهن إيجابية مصابات بالفعل بالمرض، لكن ٤٩٩٩ − ١٨٠ = ٤٨١٩ امرأة أصبن بهلع شديد. علاوة على ذلك، اطمأنت عشرون امرأة بطريق الخطأ إلى

أنهن غير مصابات بالمرض، وستواصل كل منهن حياتها إلى أن يُكتشف في نهاية الأمر أنها مريضة بالسرطان، وربما تكتشف حالاتهن في مرحلة متأخرة من المرض؛ إذ إنهن قد يتجاهلن ما يشعرن به من أعراض، معتقدات أنهن لسن مريضات. مع ذلك، فإن الغالبية العظمى من اللاتي ظهرت نتائجهن سلبية (٩٩٨٠٠ امرأة؛ أي أكثر من ٩٩٪) كُنَّ بالفعل غير مصابات بالمرض، إذًا نتيجة الاختبار السلبية مطمئنة بنسبة كبيرة.

تتسم هذه الأمثلة العملية بالأهمية؛ إذ إنها تصور عيوب اختبارات الفحص التي ربما تبدو رائعة لأول وهلة. ففي الواقع، الأرقام التي ذكرناها فيما سبق هي أفضل الأرقام المتاحة — فالحساسية والنوعية تهبطان لدى النساء الأصغر سنًّا (ربما لأن أنسجة الثدي لديهن أكثر كثافة، وهذا يجعل رؤية الكتل غير الطبيعية أكثر صعوبة)، ويؤدي إلى حالات أكثر غير مصنفة تصنيفًا صحيحًا. بالإضافة إلى ذلك، فإن تكلفة تعقب الحالات الإيجابية خطأً تكون أكبر بكثير مع أن تكلفة إجراء الاختبار في حد ذاتها ضئيلة، ويجب إضافتها كعامل في تكاليف برنامج الفحص.

توجد مشكلة أخرى تظهر عند قياس حجم فائدة عمليات الفحص. ففي المثال الذي ذكرناه منذ قليل، نتعرف على حالات سرطان في وقت مبكر عما يمكن أن يحدث دون إجراء الفحص، وهذا يحسن من احتمالات تحسن العلاج على الأرجح. لكن في حالة سرطان الثدي، تكون نسب الشفاء جيدة؛ إذ إن ثلاثة أرباع النساء اللاتي يُشَخَّص لديهن المرض يبقين فترات طويلة على قيد الحياة. وتتبقى بذلك نسبة الربع التي يقدر لها أن تسوء حالتها، وهن من يُنتَظَر أن يكنَّ المستفيدات الرئيسيات من عملية الفحص. ويعد هذا رقمًا صغيرًا نسبيًّا مقارنةً بعدد الاختبارات التي أجريت، والعيب هنا يكمن في المبالغة في فحص نساء سليمات دون أن يكنَّ مصابات بسرطان الثدي.

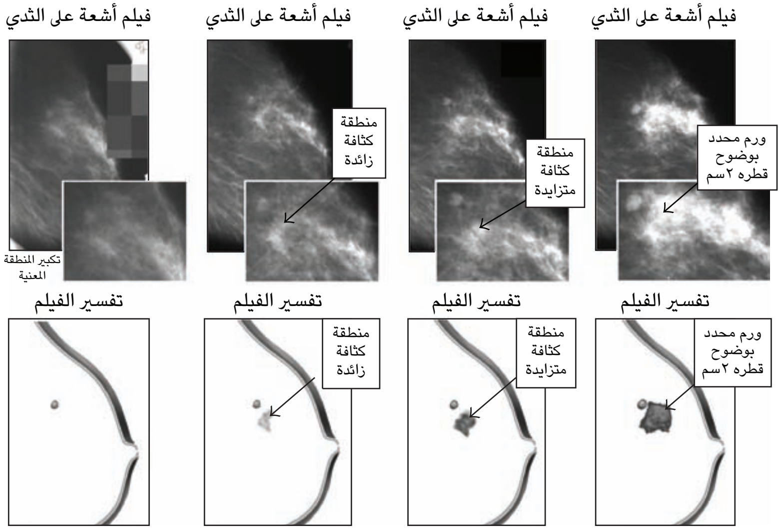
(٣) تقصي الحالات المشتبه في أنها سرطان

سواء أكان المريض ممن اكْتُشِفَت حالاتهم من خلال برنامج فحص أو ذهب إلى طبيبه يشكو من أعراض تستدعي القلق، فإن الخطوة التالية هي إجراء مزيد من الاختبارات لتأكيد التشخيص أو استبعاده. ويُبنَى التشخيص عادةً على عينة أنسجة (خزعة) مأخوذة من العضو المصاب، يسبقها فحص سريري يجريه طبيب، وتصوير بالأشعة، واختبارات دم. وفي الظروف المثالية، يجري التقصي عن السرطان باستخدام فحوصات تصويرية غير جائرة. أما في الواقع العملي، فإنه في الغالبية العظمى من الحالات يحتاج التشخيص

إلى تأكيده عن طريق فحص عينة أنسجة في المعمل. والتصوير بالأشعة عنصر رئيسي في اتخاذ قرار بشأن موضع الحصول على النسيج وكيفية الحصول عليه. يمكن لتقنيات التصوير ذات المقطع العرضي الحديثة، سواء أكانت بأشعة إكس — التصوير المقطعي المحوسب — أم بالرنين المغناطيسي، إيضاحُ صور دقيقة للغاية للأعضاء الداخلية وما يُشتبَه في كونه أورامًا. لكن أفضل تقنيات التصوير ذاتها تعجز عن الإيضاح — مع التأكيد — إن كانت كتلةٌ ما سرطانية أم لا. وأيضًا إذا كان تشخيص الحالة بأنها سرطان هو الأكثر ترجيحًا، يصبح السؤال هو: ما نوع السرطان بالضبط؟ في بعض الأحيان يكون التصوير كافيًا، ومن أمثلة ذلك رجل مسن ضعيف البنيان ظل طيلة عمره مدخنًا شرهًا ويشتبه في إصابته بسرطان الرئة بعد إجراء أشعة إكس على الصدر، وهو غير لائق طبيًّا لتقديم أي علاج له، هذا الرجل قد يُعفَى من مشقة الاختزاع للتأكد من الحالة. ثمة سيناريو آخر أو اثنان قد لا يحتاجان أيضًا للاختزاع: مرضى لديهم ترسبات سرطانية متوغلة في العظام (وهو موضع شائع لانتشار سرطان البروستاتا) ظهرت من خلال التصوير، ونسبة مرتفعة للغاية من المستضد البروستاتي النوعي في مصل الدم، فيمكن هنا التوصل لتشخيص مؤكد، وهو إصابة هذا المريض بسرطان بروستاتا واسع الانتشار دون الحاجة لاختزاع. وتوضح الأشكال المصاحبة صور عينات للكشف عن سرطان في الثدي (الشكل ٣-١) وترسبات أورام ثانوية في الرئة والكبد (الشكل ٣-٢). وفي كل هذه الحالات، تبدو الاضطرابات واضحة. غير أنه حتى في حالات العلل الواضحة بالأشعة مثل هذه الحالات، يكون الاختزاع لازمًا بوجه عام لتحديد نوع السرطان بالضبط، ومن ثم تحديد العلاج الملائم.

(٤) دور إخصائي علم الأمراض في تشخيص حالات السرطان

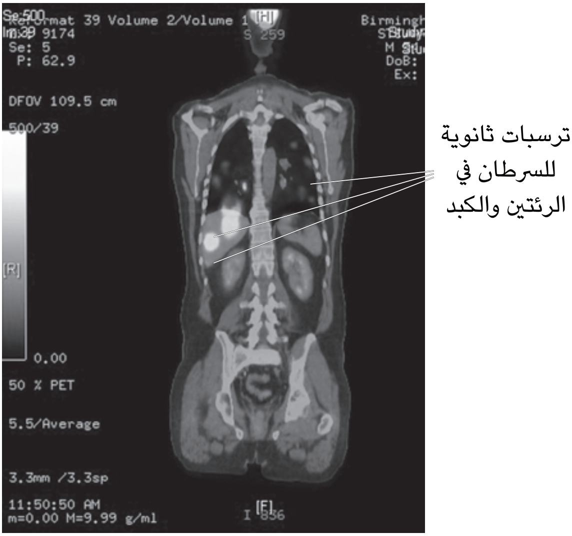
يُقيِّم إخصائي علم الأمراض عينات أنسجة صغيرة مأخوذة — مثلًا — باستخدام إبرة، أي خزعات. في بعض الحالات — على سبيل المثال في حالة سرطان الكلى — قد تكون المادة الأولية مأخوذة من عضو استؤصل جراحيًّا، مثل الكلية المريضة. وفي أغلب الأحيان، يجري هذا عن طريق وضع شرائح بالغة الرقة من الورم المُستأصَل على شرائح زجاجية، ثم معالجتها بمجموعة من الصبغات المتنوعة التي تظهر بوضوح خصائص معينة محل اهتمام الفاحص. تُفحَص بعد ذلك الشرائح ذات الصبغات على يد إخصائي علم الأمراض مستعينًا بالمجهر. والصبغة الشائع استخدامها هي الهيماتوكسيلين والإيوسين (تسمى



شكل ٣-١: أشعة على الثدي توضح إصابة بسرطان الثدي.[1]

عادةً إتش أند إي) التي تظهر المكونات المختلفة للخلية بوضوح كالنواة مثلًا. وتُستخدَم أنواع الصبغات، التي يتزايد تخصصها، في المعاونة على مزيد من إيضاح خصائص الورم. ومن أمثلة ذلك صبغ مستقبِل الإستروجين في حالة سرطان الثدي الذي يساعد في التنبؤ بمدى استجابة السرطان لكلٍّ من العلاج الكيماوي والهرموني. ويوجد عدد آخذ في الازدياد سريعًا من الاختبارات المتاحة التي تقوم في الغالب على الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (التي تتزايد أيضًا سريعًا كشكل من أشكال العلاج؛ انظر ما يأتي). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضًا إجراء الاختبارات للبحث عن التغيرات التي تطرأ على تعبير جينات معينة أو للبحث عن طفرات معينة أو إعادة ترتيبات داخل الكروموسومات.

السؤال الأول الذي يواجه إخصائي علم الأمراض: «هل هذا سرطان؟» إذا كانت الإجابة بنعم، فإن الأسئلة التالية ستشمل نوعه المحدد، أو بعبارة أخرى: في أي عضو بدأ المرض؟ وما نوعه الفرعي؟ بالإضافة لذلك، تُصنَّف حالات السرطان إلى درجات تتفاوت من حيث شراسة المرض، ويبدأ المقياس عادةً برقم ١ (منخفض) حتى ٣ (مرتفع).



شكل ٣-٢: صورة تجمع بين الأشعة المقطعية والتصوير المقطعي بإصدار البوزيترون لمريض بحالة سرطان متقدم مع انتشار في الرئتين والكبد.[2]

وبعض حالات السرطان — مثل سرطان البروستاتا، والليمفوما (سرطان الغدد اللمفاوية) والساركوما (سرطان الأنسجة الضامة والهيكلية، مثل العظام والعضلات والغضاريف) — لها أنظمة تدرج مختلفة، لكن نفس المبادئ تنطبق عليها. وجميع هذه الأنظمة مبنية على حجم الخلايا السرطانية وشكلها، إلى جانب مقارنتها بالخلايا السليمة في العضو الذي تكوَّنت فيه.

تزايدت مؤخرًا التصنيفات الفرعية الإضافية المبنية على العلامات الجزيئية الموجودة على السرطان. وتُعرَّف هذه العلامات بأنها سمات مميزة تقوم على وجود مستويات مفرطة من علامات معينة، سواءٌ في الورم ذاته أو تدور في مجرى الدم (أو توجد أحيانًا في البول). ولعل أشهر مثال على العلامات الجزيئية «مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢» في حالة سرطان الثدي. وكان أول من وصفه باعتباره علامة على نتيجة سيئة في سرطاني الثدي والمبيض دكتور دينيس سلامون، الأستاذ بجامعة كاليفورنيا

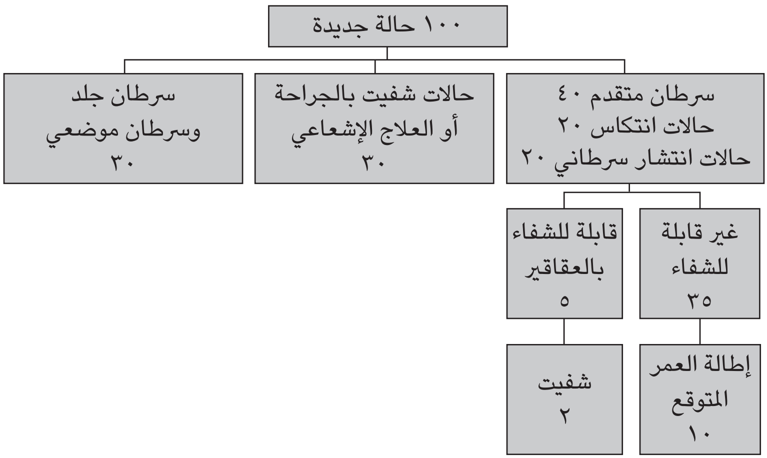
في لوس أنجلوس، في أواخر الثمانينيات من القرن الماضي. وأدى ذلك إلى ابتكار عقار تراستوزوماب (هيرسيبتين) بغرض استهداف الخلايا التي تحتوي على كميات مفرطة من البروتين (اصْطُلِح على تسمية هذه الحالة: التعبير المفرط). وثمة تجارب شكَّلت علامات فارقة، أُجريت في البداية على المرضى أصحاب الحالات المتقدمة ولاحقًا على مرضى شُخِّصت حالاتهم حديثًا، أظهرت أن العقار حسَّن النتائج على نحو ملحوظ لدى ٢٥٪ من النساء المصابات بأورام تتسم بمستويات مرتفعة من بروتين «مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢». لذا، فإن صبغ عينات الورم من أجل التعرف على تعبير هذا البروتين يقدم معلومات مهمة عن مستقبل المرض (أي نتائج العلاج)، ويساعد في توجيه الخيار العلاجي. أما الدور الرئيسي الآخر الذي يلعبه إخصائي علم الأمراض في رعاية حالات السرطان، فهو تقييم العينات المأخوذة من الأجزاء المُستأصَلة جراحيًّا من الأعضاء المصابة بسرطان. وبالإضافة إلى الأسئلة الموضحة فيما سبق، التي سيُعاد تقييمها من خلال عينة أكبر، يتعامل إخصائي أيضًا مع مسائل أخرى، مثل:

- هل يقتصر الورم على العضو المُستأصَل أثناء الجراحة فقط؟
- هل حواف الشقِّ الجراحي (حواف العينة) خالية من الورم؟
- هل يوجد انتشار نحو بِنى أخرى مرتبطة بذلك العضو، مثل الغدد اللمفاوية؟

(٥) اتخاذ القرار العلاجي

بعد إجراء عملية الاختزاع والتصوير الملائم للحالة، يجب اتخاذ قرار بشأن أسلوب العلاج الذي سيُتبَع مع المريض. وثمة قرار مبدئي مهم، ألا وهو تحديد هل الشفاء محتمل أم لا. فإذا كان العلاج سيصبح في الأساس تخفيفًا للأعراض، ينبغي أن يكون هذا من بين العوامل التي تؤخذ في الحسبان عند اتخاذ القرار؛ إذ تصبح جودة الحياة هنا ذات أهمية فائقة. أما إن كان يُتوقَّع من العلاج أن يحقق الشفاء، فتوجد اعتبارات متنوعة تنطبق في هذه الحالة؛ فقد أوضحت الأبحاث أن المرضى يتحملون آثارًا جانبية شديدة الوطأة مقابل تمتعهم بفرصة للشفاء من المرض. وسواءٌ أكان الهدف هو الشفاء أم إطالة العمر المتوقع للمريض أم تخفيف آلامه، توجد مجموعة كبيرة من الأساليب المتاحة التي يمكن استخدام أي منها وحده أو الجمع بين عدة أساليب معًا. تحتاج القرارات إلى مراجعتها بانتظام، وأن يجري تعديل أسلوب العلاج بما يتفق والآثار الجانبية له ومدى استجابة الورم، بمعنى إن كانت الأمور تسير في طريق التحسن أم لا.

في أنظمة الرعاية الصحية الكبرى، صارت هذه القرارات يومًا بعد يوم لا يتخذها طبيب بمفرده، وإنما فريق متعدد التخصصات (أصبح هذا الأمر إلزاميًّا الآن في المملكة المتحدة، إذا أرادت المستشفى استرداد تكلفة علاج السرطان من شركة التأمين). والمعتاد أن تتشكل هذه الفرق من الجراحين، وإخصائيي علاج الأورام، سواءٌ بالإشعاع أو العقاقير، وإخصائيي الأشعة، وإخصائيي علم الأمراض، وأطقم التمريض المتخصصة. ويراجع الفريق متعدد التخصصات المعلومات الأساسية (يُصطلَح على تسميتها معلومات تصنيف المراحل) قبل التشاور مع المريض لاستعراض النتائج المختلفة للاختبارات. وبوجه عام، تُبنَى هذه القرارات على إرشادات قومية أو دولية تتعلق بأفضل الممارسات. وبعدها تُناقَش النتائج والخيارات العلاجية مع المريض في العيادة، وتوضَع الخطة الطبية في صورتها النهائية.



شكل ٣-٣: توزيع رعاية مرضى السرطان على أساليب العلاج المختلفة.

سوف نتناول الأساليب العلاجية المختلفة كلًّا في دوره، لكن قد يكون من المفيد قبل أن نمضي قدمًا في هذا الصدد أن نقدم تقسيمًا شاملًا للأهمية النسبية لكل أسلوب من الأساليب العلاجية. يعرض الشكل ٣-٣ تقديرًا للأسلوب الذي يُعالَج به ١٠٠

مريض «نمطي» في نظام رعاية صحية غربي. من الواضح أن الأعداد الموضحة هنا لغرض ضرب المثال ليس إلا، وأنها تتباين من بلد لآخر، بل قد تتباين أيضًا داخل البلد الواحد في أساليب التطبيق المحلية؛ على سبيل المثال: يمكن معالجة سرطان المثانة إما عن طريق الجراحة باستئصال المثانة أو عن طريق العلاج الإشعاعي لتدمير الورم، والإبقاء على الجراحة كملاذ أخير في حالة إخفاق العلاج الإشعاعي. في الولايات المتحدة، تُعالَج أعداد قليلة للغاية من المرضى انتقائيًّا بالإشعاع، الذي يُلجَأ إليه في الغالب لتخفيف الأعراض (السيطرة عليها) عند المسنين وضعاف البنية. وعلى العكس، يجري في المملكة المتحدة التعامل مع ما يقرب من ثلثي عدد المرضى بالعلاج الإشعاعي مبدئيًّا، وينصبُّ التركيز في اللجوء إلى الجراحة على المرضى الأصغر سنًّا والأكثر تمتعًا باللياقة البدنية. وتنشأ هذه الفروق في الممارسة إلى حد بعيد من الفروق بين اقتصاديات الصحة في البلدين (انظر الفصل الخامس)، وليس الفروق القائمة على أدلة معينة.

المبدأ الجوهري الذي يشكِّل أساسًا للتوزيع هو أن حوالي ٣٠٪ من الحالات ليست سوى حالات موضعية للغاية — مثل سرطانات الجلد القاعدية (تُسمَّى عادةً القرح القارضة) — ولا تحتاج إلا لعلاج موضعي محدود للغاية، ويكون عادةً جراحيًّا، لكنه في بعض الحالات يكون إشعاعيًّا. من بين الحالات المتبقية، ينتهي الأمر بحوالي ٤٠٪ من المرضى إلى سرطان واسع الانتشار، بينما يعاني ٣٠٪ سرطانًا متقدمًا موضعيًّا، وهو نوع يمكن القضاء عليه بعلاجات موضعية/نطاقية مثل الجراحة أو العلاج الإشعاعي. وكما أشرنا من قبل، يتباين التقسيم الدقيق بسبب الجغرافيا أحيانًا، لكنه يختلف أيضًا بسبب الموضع التشريحي. على سبيل المثال: أفضل علاج لسرطان القولون الجراحة لا العلاج الإشعاعي؛ إذ إن الأمعاء الغليظة السليمة تكون غير قادرة نسبيًّا على تحمل العلاج الإشعاعي، إلى جانب أنه من الواضح أن استهداف بناء متحرك أمر محفوف بالمشكلات. من ناحية أخرى، صارت أغلب حالات سرطان عنق الرحم الآن تعالج إشعاعيًّا، إلى جانب العلاج الكيماوي في آن واحد، مع اللجوء إلى الجراحة في الحالات المستعصية، علاوةً على دور محدود لها في تقييم المرض من حيث انتشاره الموضعي.

من بين المرضى الذين ينتهي بهم الحال إلى سرطان متقدم، يأتي نصفهم تقريبًا إلى الطبيب من البداية وهم مصابون به بالفعل، ويبدأ النصف الآخر بمرض يبدو في الظاهر

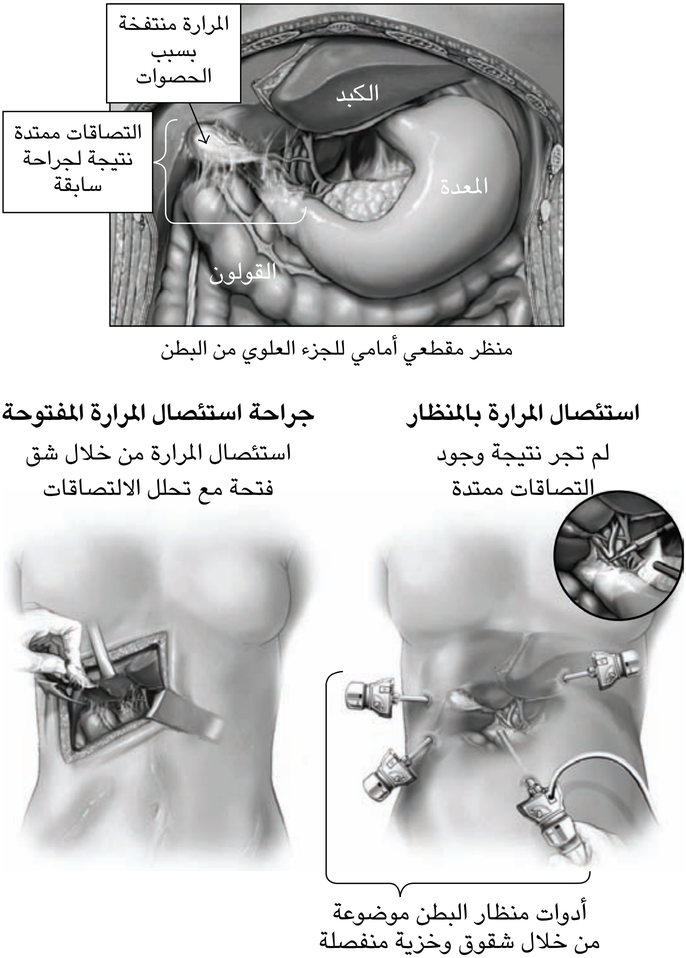
موضعيًّا لكنه يعود فيما بعد مُصاحَبًا بمشكلات أكثر انتشارًا. ومن بين المرضى الذين يتطور لديهم السرطان إلى حالة متقدمة (تُسمَّى عادةً نقيليَّة)، تصاب الغالبية بصفة أساسية بمرض عضال لا شفاء منه. وتكون هذه الحالات المتقدمة على شاكلة سرطان الرئة أو القولون أو الثدي أو البروستاتا أو الكبد في مرحلته المتقدمة، وهي أخطر الأنواع المهلكة من السرطان. أما القلة، فيصابون بأمراض قابلة للشفاء بالعلاج الكيماوي، مثل سرطان الخصية، أو الليمفوما، أو اللوكيميا أو بعض سرطانات الأطفال.

ويمكننا أن نرى من واقع هذا التقسيم أن غالبية المرضى الذين تماثلوا للشفاء من السرطان في القرن الحادي والعشرين قد عولجوا بأسلوبين ابتكِرا أصلًا في القرن التاسع عشر، وهما الجراحة والعلاج الإشعاعي. وبدأت التطورات الرئيسية على مستوى العلاج بالعقاقير — التي صارت تحتل الكثير من العناوين الرئيسية للأخبار — في منتصف القرن العشرين، ومعظمها يعمل على إطالة العمر المتوقع في الحالات المتقدمة، ولا يحقق شفاءً فعليًّا للمرضى. وأطباء الصحة العامة يعون هذه الحقيقة، غير أن الجمهور لا يدركها إدراكًا كاملًا. ونتيجة لهذا فإنه في البلدان الأكثر فقرًا، نحصل على أقصى تأثير على السرطان من اتباع أساليب العلاج الإشعاعي والجراحة الأساسية الجيدة. وأفضل مثال يصور لنا هذا المعدلات العالمية للبقاء على قيد الحياة لمرضى سرطان المستقيم، التي حققت أفضل نتائجها في كوبا المشهورة بنظام رعاية صحية جيد التنظيم، لكن مع قدرة محدودة للغاية في الحصول على العقاقير الحديثة باهظة التكلفة. وعندما تكون الموارد محدودة، يُفضَّل أن يكون التركيز في العلاج الكيماوي على أنواع نادرة من السرطان قابلة للشفاء به، مثل اللوكيميا لدى الأطفال وسرطان الخصية. ولما كانت هذه السرطانات تصيب في الغالب أصغر الأفراد سنًّا، فإن تأثير الإنفاق على العقاقير في هذا المجال على مدى سنوات العمر المتبقية يكون مرتفعًا بدرجة كبيرة مقارنةً بالإنفاق على عقاقير السرطان التي يحصل عليها كبار السن الذين يعيشون أيامهم الأخيرة. والعلاج بالعقاقير في الحالات المتقدمة التي تحدث في سن متأخرة يكون له تأثير أقل بكثير على معدلات الشفاء. وحتى إن كانت حالات الشفاء شائعة، فإن المرضى أنفسهم يكونون أكبر سنًّا، ومن ثم فإنهم على أي حال لا يتوقع امتداد العمر بهم طويلًا. وسوف نتناول هذا الموضوع بمزيد من التفصيل في الفصل الخامس.

(٦) الجراحة

من الجلي أن تاريخ الجراحة يعود إلى آلاف السنين، غير أن حقبة جراحة السرطان يعود تاريخها في واقع الأمر إلى ابتكار التخدير الفعال في منتصف القرن التاسع عشر، الذي حوَّل الجراحة من عمليات بتر تُجرَى في حالات الطوارئ كملاذ أخير في ظروف أقل ما يقال عنها إنها بشعة، إلى عمليات يُستخدَم فيها المبضع بأسلوب منظم. وكما ناقشنا من قبل، تُعَد جراحة استئصال الأورام إحدى الركيزتين اللتين يقوم عليهما علاج السرطان (بجانب العلاج الإشعاعي)، وبالرغم من التطورات التي يشهدها العلاج بالعقاقير، فالجراحة فيما يبدو سوف تظل تحتفظ بهذه المكانة في المستقبل المنظور. ويتزايد ابتكار الجراحين لتقنيات أقل توغلًا في الجسم (يُطلَق عليها غالبًا ثقب المفتاح) لإجراء الجراحات دون عمل شقوق جراحية طويلة. وتتمتع هذه التقنيات بميزة النقاهة السريعة بعد الجراحة، لكنها تزيد من مدة إجراء العملية، وتنطوي على تحدٍّ لمهارة الجراحين من الناحية الفنية. وتتيح هذه التقنيات إجراء الجراحة للمرضى المسنين وضعاف البنية نتيجة لقصر فترات النقاهة بعدها. إلى جانب أنها أكثر جاذبية بوجه عام لجميع فئات المرضى؛ لكونها أقل إيلامًا خلال فترة النقاهة، ولسرعة إعادة التأهيل حتى استعادة كامل الوظائف الطبيعية. وفي مقابل هذا، فإن إجراء العمليات بواسطة أنابيب معدنية طويلة في الوقت الذي يحدق فيه الجراح في مجهر مُعدَّل أمر شبهه البعض بمن يربط حذاءه مستخدمًا عصا خشبية، مما حدا بأنصار الجراحات المفتوحة إلى الزعم أن النتائج الأساسية المتعلقة بالسرطان — على سبيل المثال، إتمام استئصال الورم — ربما لا تتحقق بصورة تامة. وتقع مسئولية تقييم هذا الجانب من الرعاية على إخصائي علم الأمراض، وهو أحد الأعضاء البارزين في فريق علاج السرطان.

ومن الابتكارات الحديثة في مجال الجراحة بأقل قدر ممكن من فتحات الدخول إلى الجسم العملياتُ التي تُجرَى بمعاونة الإنسان الآلي (الروبوت). ففي العملية الروبوتية، تُغرَس الأدوات يدويًّا ثم تُثبَّت في أذرع الروبوت. تُدخَل فتحات المشاهدة ويجري الجراح العملية فوق منصة بعيدة عن المريض، مستخدمًا في الأساس تكنولوجيا ألعاب الكمبيوتر للتعامل مع الأدوات عن بعد. وثمة عيوب محتملة لهذه التقنية المثيرة؛ فعلى سبيل المثال، فترة تجهيز أدوات الروبوت أطول من المدة التي تستغرقها الأدوات بأسلوب «ثقب المفتاح» مباشرةً. أيضًا فإن تكلفة شراء الآلات ذاتها تقترب من مليون جنيه استرليني، وتكلفة تشغيلها حوالي ١٥٠ ألف جنيه استرليني سنويًّا. وهذه تكلفة إضافية هائلة



شكل ٣-٤: مقارنة بين الجراحة المفتوحة والجراحة باستخدام منظار البطن لاستئصال الحوصلة المرارية.[3]

تضاف إلى نفقات البنية التحتية المعتادة لغرف العمليات والأجنحة وأقسام التخدير وما إلى ذلك. ولا يزال في علم الغيب مدى الفعالية الطبية والجدوى الاقتصادية لهذه

التقنية في النهاية. ومن المؤكد أنه في الولايات المتحدة، يزداد الطلب بشدة من جانب المستهلك/المريض على الجراحة الروبوتية التي قد تتفوق في النهاية على الاعتبارات الطبية القاسية.



شكل ٣-٥: الجراحة بمعاونة الروبوت.[4]

(٧) العلاج الإشعاعي

العلاج الإشعاعي تقنية يعود تاريخها إلى القرن التاسع عشر، ولا تزال تمضي في طريقها بثبات في القرن الحادي والعشرين. وضع رونتجن المشاهدات الأساسية التي شكلت أساس العلاج الإشعاعي الحديث عام ١٨٩٥ عندما لاحظ أن أشعة غير مرئية (لهذا أطلق عليها اسم أشعة إكس) نتجت عند إطلاق الإلكترونات نحو هدف ما في الفراغ، وكُشِف عنها من خلال قدرتها على تسويد فيلم فوتوغرافي. وسرعان ما أُدرِك أن أشعة إكس تنقل طاقة ما، وأن هذه الطاقة يمكن تركيزها للأغراض العلاجية والتصوير. وخلال بضعة أشهر فحسب عولج أوائل المرضى المصابين بسرطان الجلد، على نحو يمثل معدلًا مذهلًا للابتكار. وطُوِّرت تدريجيًّا تقنيتا التصوير والعلاج، وجرى تحسينهما على مدار القرن الماضي أو نحوه، ليشكلا الآن المكونين الرئيسيين للعلاج الحديث للسرطان. والحقيقة

— كما ذكرنا من قبل — أن أكثر أنواع العلاج الحديث للسرطان فعالية لا تزال هي الجراحة والعلاج الإشعاعي، مع بقاء المكسب الإضافي من العلاج بالعقاقير فيما يتعلق بمعدلات الشفاء هامشيًّا نسبيًّا. في بلدان العالم المتقدم التي تتمتع بالثراء، من الواضح أنه يمكن تمويل العلاج بالعقاقير علاوة على هذين الفرعين الرئيسيين للعلاج. غير أنه في البلدان الفقيرة — حيث لا بد من اتخاذ خيارات صعبة — عدد قليل للغاية من العقاقير يحقق قيمة جيدة مقابل ثمنه مقارنةً بالجراحة والعلاج الإشعاعي.

عقب المشاهدات الأولى لآثار أشعة إكس — سواء المُولَّدة كهربائيًّا أو الناتجة عن استخدام النظائر المشعة — جرى تنقيح متوالٍ للتقنية. كانت التقنية في بادئ الأمر تقوم على أنابيب مفرغة وصفها رونتجن في القرن التاسع عشر، وتطلق هذه الأنابيب شعاعًا يمكن أن يخترق الأعضاء الداخلية للجسم، لكنها في الوقت نفسه ترسب جزءًا أكبر من الجرعة بالقرب من الجلد. وفي الخمسينيات، صارت هناك آلات أقوى بكثير، أُطلِق عليها أجهزة ميجا فولت. كانت هذه الآلات مبنية على النظير المشع التخليقي كوبالت-٦٠، وتفوق عليها الآن جهاز قائم على استخدام الكهرباء يسمى المعجل الخطي. استعمل هذا الجهاز صمام الماجنترون الذي ابْتُكِر أثناء الحرب العالمية الثانية لأجهزة الرادار. ويمكن استخدام الطاقة التي تخرج منه على شكل نبضات في «دفع» الإلكترونات نحو الهدف بطاقة أعلى كثيرًا وخصائص أفضل كثيرًا لعلاج الأورام المتوغلة في الجسم، كما لو كان شفرة محراث إلكتروني عالية التقنية.

ويمكن توجيه العلاج الإشعاعي الحديث بمنتهى الدقة عن طريق الجمع بين تقديم العلاج والتصوير المُفصَّل. وتظهر الآثار الجانبية للعلاج بطريقتين: في تكوينات مثل الجلد وبطانة الأمعاء والفم، يمكن تشبيه الآثار باللفح الشمسي الذي تتوقف شدته على الجرعة المتلقاة. وتعتمد التأثيرات التي يواجهها المريض على الموقع المعالج، وربما يكون من بينها الإسهال في حالة علاج الأمعاء الغليظة، أو قرح الفم وسقوط الشعر واحمرار الجلد المعالج وما إلى ذلك. وتوجد فئة ثانية من الآثار الجانبية يشعر بها المريض في البِنى الصماء كالرئة والكلى. ففي هذه الأعضاء، يحدث تأثير فوري بسيط، غير أنه في حالة تجاوز حدود الجرعة الحرجة، يبدأ النسيج المعرض للإشعاع في المعاناة من العجز عن أداء وظيفته على نحو متزايد. ومن ثم، فإن الجرعة التي توجه إلى الأعضاء المهمة المجاورة للورم المستهدف تعد قيدًا رئيسيًّا على تقديم العلاج الإشعاعي، فمن المقبول حدوث قدر معين من السمية من أجل علاج السرطان، غير أنه من الواضح أنه توجد

نقطة فاصلة يكون بعدها الضرر أكبر من النفع. هذا ويوجد علاج إشعاعي محسَّن، مثل «العلاج الإشعاعي متباين الشدة»، وتستخدم فيه توزيعات بالغة التعقيد للجرعات تبدو كما لو كانت «توجه» الجرعة حول البِنى المهمة، وقد صارت هذه التقنية متاحة أكثر يومًا بعد يوم، غير أنها تزيد من التكاليف وتعقيد عملية تقديم العلاج. وثمة تطوير مرتبط بها، ألا وهو التصوير المُتضَمن في أجهزة العلاج، ويمكن استخدامه في تقديم علاج إشعاعي موجه بالصورة يتتبع فيه العلاج الحركات داخل الورم يومًا بيوم. والجمع بين التقنيتين يمكنه تحقيق زيادة القدرة على السيطرة على الورم (بضمان توجيه العلاج نحو هدفه) والإقلال في الوقت نفسه من الآثار الجانبية بتحاشي الأنسجة غير المصابة على نحو أفضل.

(٨) العلاج الهرموني

بالرغم من سيطرة العلاج الكيماوي في الوقت الراهن على علاج السرطان بالعقاقير، فإن العلاج بالعقاقير القائم على استخدام الهرمونات كان أول علاج دوائي ناجع للسرطان. ويعود تاريخ العلاج الهرموني للسرطان إلى أربعينيات القرن العشرين في أعقاب مشاهدات لتشارلز هوجنز — وهو إخصائي مسالك بولية أمريكي — على مرضى سرطان البروستاتا المتقدم.

كان المنطق الذي استند إليه رواد العلاج الهرموني أنه إذا كان النسيج «الأم» في حاجة إلى مستويات طبيعية من الهرمون، فإن الورم غير الطبيعي المشتق من هذا النسيج قد يحتفظ بهذه التبعية. وحققت تجارب الإخصاء في حالات سرطان البروستاتا المتقدم نتائج قوية؛ فحدث تحسن سريع وجوهري في الأعراض مثل الألم الناتج عن الترسبات السرطانية بالعظام. وتلت ذلك محاولة تقديم الهرمونات الأنثوية للمرضى، التي تكبت بالتأكيد الصفات الذكورية، وحقق ذلك أيضًا نتائج رائعة. لكن من المؤسف أن هذه الآثار على الغدد الصماء — بالرغم من كونها جوهرية — لا تدوم إلا لعام أو عامين، ثم يعود المرض من جديد. ولوحظت تأثيرات مشابهة على النساء المصابات بسرطان الثدي — قبل انقطاع الطمث — بعد استئصال المبيض لديهن. وشهدت العقود التالية ابتكار مجموعة متكاملة من العقاقير المعتمدة على الهرمونات لعلاج سرطاني البروستاتا والثدي تحديدًا. ومن بين هذه العقاقير، «التاموكسيفين» مضاد الإستروجين، ولعله المسئول عن إنقاذ حياة عدد أكبر من النساء مقارنةً بغيره من العقاقير الأخرى

المقاومة للسرطان. ومنذ أكثر من نصف قرن وحتى وقتنا هذا، لا تزال تظهر في الطب السريري عقاقير جديدة تستهدف المسارات الهرمونية.

(٩) العلاج الكيماوي

إذا طُلِب من بعض الأفراد من عامة الناس ذكر اسم فئة العقاقير الأكثر ارتباطًا بعلاج السرطان، لأجابوا على الفور بأنه العلاج الكيماوي. ويغطي المصطلح نطاقًا واسعًا من المركبات المختلفة ذات الأصول المتنوعة، بدءًا من المضادات الحيوية مرورًا بالخلاصات النباتية وصولًا إلى المواد الكيميائية المُخلَّقة المعتمدة على الدي إن إيه. وجميعها تتدخل في آليات الانقسام الخلوي، ويؤدي هذا — نظرًا لأن كثيرًا من الأنسجة يكون بها خلايا في حالة انقسام — إلى آثار جانبية نمطية، مثل الشعور بالغثيان والقيء (من أسباب ذلك حدوث تلف ببطانة الأمعاء، وكذلك حدوث تأثير مباشر على المخ)، وسقوط الشعر (تلف جريبات الشعر)، وخطر التعرض للعدوى (تلف بعملية إنتاج كرات الدم البيضاء التي يحتاجها الجسم كوسيلة دفاعية ضد العدوى). وكلنا اعتدنا على صور المرضى ذوي الرءوس الصلعاء تمامًا الذين «يصارعون» مرض السرطان (إذا جاز لنا استخدام تعبيرات الصحافة الإثاريَّة). ومع أن هذا يحدث بالفعل أثناء العلاج الكيماوي، فالواقع أكثر تنوعًا من ذلك، فأنواع كثيرة من العلاج الكيماوي التي تُستخدَم مع المرضى الخارجيين (الذين لا يعالجون في المستشفيات) لا تحدث سوى قدر ضئيل من الغثيان أو سقوط الشعر. من الصعب الحيلولة دون سقوط الشعر، غير أنه ليس سمة موحدة تجمع بين كافة عقاقير العلاج الكيماوي. لقد صار في الإمكان إلى حد بعيد الحيلولة دون إصابة المريض بالغثيان والقيء، ما يسمح بتقديم عقاقير كانت تُعَد حتى الآن شديدة السمية، حتى للطاعنين في السن من المرضى. وهذا أمر مهم لأنه في كثير من الأحيان يُستخدَم العلاج الكيماوي من أجل تخفيف الأعراض، ومن ثم تكون جودة الحياة ذات أهمية قصوى. فلا تصبح إطالة عمر المريض ذات معنى لو لم يكن سيعيش حياة طيبة.

اعتمدت أولى عقاقير العلاج الكيماوي على مواد كيماوية مشتقة من غاز الخردل، الذي استخدم بكثرة في الحرب العالمية الأولى لإحداث تأثير بشع. فقد لوحظ أن الجنود الذين كانوا يتعرضون لتلك المركبات ممن نجوا من الموت أصيبوا بانخفاض في أعداد خلايا الدم البيضاء (وهي خلايا الدم المسئولة عن الدفاع عن الجسم أمام العدوى). ويوجد بالطبع سرطان خلايا الدم البيضاء، واسمه ابيضاض الدم (اللوكيميا). أجريت

التجارب على مشتقات غاز الخردل — مثل الموستين — على مرضى كل من ابيضاض الدم وفئة أخرى مرتبطة به من السرطان تسمى ليمفوما. وتمتع المرضى الذين خضعوا لتلك التجارب لأول مرة بتخفيف حدة ما كانت فيما سبق تعد حالات ميئوسًا منها. ولما استخدمت هذه العقاقير كلٌّ على حدة، تبين للأسف أن هذا التخفيف كان مؤقتًا. لكن أعقبتها عقاقير أخرى، وتجارب أثبتت أن استعمال هذه العقاقير معًا يمكن أن يؤدي إلى شفاء مرضى اللوكيميا والليمفوما.

تبع ذلك موجة من عقاقير العلاج الكيماوي الجديدة، وفي السبعينيات والثمانينيات افتُرِض على نطاق واسع أن تلك العقاقير ستؤدي بدورها إلى ظهور علاجات شافية لمعظم حالات السرطان المتقدمة. وجاءت تلك العقاقير من مصادر مختلفة؛ فبرهنت الخلاصات النباتية (فينكريستين، ودوسيتاكسيل، وباكليتاكسيل)، والمعادن الثقيلة المركبة (سيسبلاتينيوم، وكاربوبلاتين)، والمضادات الحيوية (دوكسوروبيسين، وميتومايسين) على أنها مجالات استكشافية مثمرة تؤدي إلى برامج فحص معملية واسعة النطاق تسعى نحو اكتشاف كيماويات واعدة في نطاق شامل من المستخلصات النباتية والبكتيرية. وتمثلت منطقة استكشافية أخرى في المركبات المشتقة من مكونات الدي إن إيه أو غيره من لبنات بناء عملية الانقسام الخلوي، وأفضل مثال عليها «٥-فلورو-يوراسيل»، وهو أحد مكونات الآر إن إيه (انظر الفصل الثاني). فذرة الفلور الزائدة في الجزيء تسمح لهذا المركب بالتفاعل مع الدي إن إيه والآر إن إيه، لكن دون أن تُعالَج على نحو طبيعي؛ كما لو كانت مفتاح ربط جزيئي.

تلا ذلك نجاحات أخرى جديرة بالذكر في السبعينيات والثمانينيات، وخاصةً في حالات سرطان الخصية المتقدم الذي تحول من نوع مميت من السرطانات إلى حالة قابلة للشفاء إلى حد بعيد. وأفضل مثال يمكنه تصوير حجم ذلك النجاح حالة لانس أرمسترونج بطل سباق فرنسا للدراجات، الذي حاز على البطولة سبع مرات، وشُخِّصت حالته على أنها مرض شديد التوغل، شمل إصابة لحقت بالمخ. وبعد علاج كيماوي مكثف ناجح، فاز ببطولته الأولى، ثم أعقبها بستة انتصارات أخرى حطم بها الرقم القياسي. وشوهدت نجاحات مماثلة في مرض اللوكيميا ومجموعة متنوعة من سرطانات الأطفال. غير أنه للأسف برهنت السرطانات المميتة الرئيسية على أنها أكثر مقاومة للعلاج الكيماوي؛ فيتعذر الشفاء منها، مع أن معظم الأورام تستجيب بدرجة ما للعلاج الكيماوي. اقترح البعض أن المشكلة ربما تمثلت في تقديم جرعات كبيرة لكنها غير

كافية من العلاج الكيماوي للمريض. لكن سلسلة من التجارب أجريت في التسعينيات أظهرت أنه حتى الجرعات المغالى فيها من العلاج الكيماوي بعدة مركبات مجتمعة معًا، بالإضافة إلى زرع نخاع العظام، عجزت عن تحقيق الشفاء من أنواع السرطان المميتة الرئيسية، مثل سرطان الثدي المتقدم.

أدى إدراك هذه الحقائق إلى تحول الاهتمام إلى جهة أخرى. فملحوظة أن المرض المتقدم — مع كونه غير قابل للشفاء — يستجيب لفترة ما للعلاج الكيماوي، دفعت الباحثين إلى اختبار العلاج الكيماوي في توقيت مبكر من المرض، مثلما فعلوا فيما مضى مع العلاج الهرموني. وكان من المعلوم أن كثيرًا من المرضى ممن لم يظهر عليهم مرض واضح أصيبوا مع ذلك بانتكاسات في أوقات لاحقة. وكان في ذلك إشارة إلى أنه لا بد من وجود مقادير بالغة الضآلة من السرطان تبقى دون أن تُكتشَف. وكان الفرض الجدلي أن استخدام العلاج الكيماوي مبكرًا ربما يحقق نجاحًا أفضل من الانتظار إلى أن تقع انتكاسة يمكن اكتشافها. وجاءت التجارب الأولى بنتائج مخيبة للآمال، غير أنه باسترجاع الأحداث نتبين أنها كانت شديدة الصغر على نحو يصعب معه اكتشاف فوائدها. وعندما جمعت نتائج التجارب معًا في حالة سرطان الثدي، تبين وجود فائدة من وراء إجراء العلاج الكيماوي المبكر؛ إذ إن النساء اللاتي تلقينه أصبن بانتكاسات في توقيت متأخر وعشن أعمارًا أطول مقارنة بمن تلقين العلاج الكيماوي متأخرًا كعلاج إنقاذي. ويطلق على هذا العلاج اسم العلاج المساعد، وهو يقوم على مبدأ أن المرض المسمى بالنقيليِّ المجهري ربما يكون قابلًا للقضاء عليه، في حين أنه ما إن يصبح المرض مرئيًّا في اختبار فحص حتى يصير غير قابل للشفاء. وتعجز أجهزة الفحص الحديثة، بصفة أساسية — بالرغم من شدة حساسيتها — عن اكتشاف الأورام التي يقل قطرها عن بضعة ملليمترات. ومن ثم، لا يمكننا التفرقة بين من شفوا بإجراء جراحة أو علاج إشعاعي ابتدائي ومن بدوا طبيعيين في عمليات الفحص، لكن في واقع الأمر كانت أجسادهم تحمل رواسب متبقية صغيرة من الأورام مقدرًا لها أن تحدث انتكاسة في المستقبل. وعملت الدراسات التي أجريت لاحقًا على تنقيح مجموعات العقاقير المستخدمة معًا، وأيضًا فئات السيدات اللاتي سيحصلن على أقصى فائدة ممكنة. وكانت المشكلة في العلاج المساعد أن كثيرًا من السيدات تتحسن حالاتهن كثيرًا بالخضوع للجراحة أو العلاج الإشعاعي فحسب، ومن ثم فإنهن لا يجنين أي نفع من وراء العلاج الكيماوي، سوى السمية والضرر المحتمل وقوعه. ويصبح هذا الخطر في أشد صوره عند اللاتي يحيط بهن أدنى

خطر للانتكاسة المرضية، سواء نتيجة لأنهن يعانين حالة أقل شراسة، أو لوجود خطر كبير من أن يُتَوَفَّيْنَ لأسباب أخرى (مثل الطاعنات في السن).

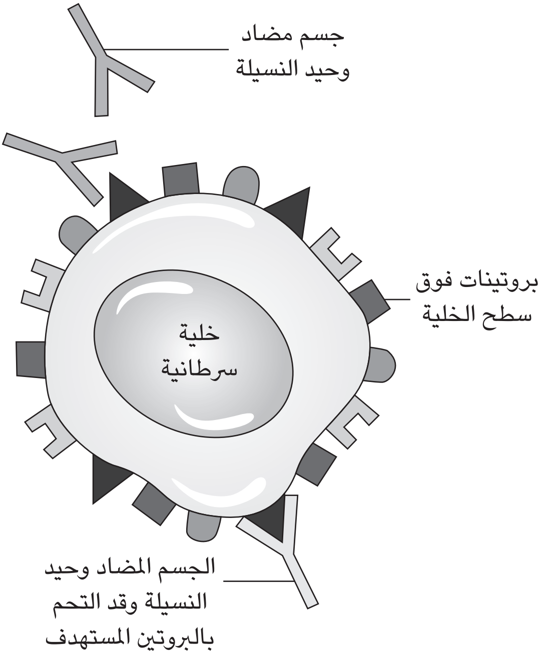
انصب التركيز حديثًا أكثر على دور العلاج الكيماوي في التخفيف من حدة الأعراض. وربما بدا ذلك أشبه بالتناقض اللفظي؛ أي تقديم عقاقير سامة من أجل تخفيف المعاناة. لكن تحسين السيطرة على الأعراض، لا سيما باستخدام عقاقير تحول دون الشعور بالغثيان الشديد الذي كان يصاحب العلاج الكيماوي في الماضي، غيَّر قيمة هذه المركبات المستخدمة في تخفيف الأعراض. وتكون غالبًا المكاسب المتعلقة بالبقاء على قيد الحياة متواضعة نسبيًّا — عادةً بضعة أشهر — مما حدا بالباحثين إلى ابتكار وسائل لقياس جودة الحياة. ويتيح ذلك إجراء مقارنة بين العقاقير السامة التي تحقق منفعة، مثل تلك التي تخفف الآلام، والبدائل التي كثيرًا ما توصف بعبارة «أفضل رعاية داعمة»؛ أي المسكنات والعلاج الإشعاعي وما إلى ذلك.

زاد هذان الاتجاهان — أي الاستخدام المساعد والمخفف للأعراض — بشدة من تكاليف عقاقير السرطان في بلدان العالم المتقدم (انظر الفصل الخامس)؛ إذ إنه بالرغم من الضآلة النسبية للمكاسب التي تعود من ورائها، فأعداد المرضى الذين يمكنهم الاستفادة منها هائلة. وقد أدى ذلك إلى شيوع استخدام العلاج الكيماوي بصورة موسعة مع مرضى السرطان المسنين نسبيًّا.

(١٠) الأجسام المضادة وحيدة النسيلة

تعد الأجسام المضادة أحد المكونات الرئيسية لدفاعات المناعة بالجسم. ويتكون كل جسم مضاد من منطقة ثابتة وأخرى متغيرة؛ المنطقة المتغيرة هي المسئولة عن ربط الجسم المضاد بهدفه، ويصور الشكل ٣-٦ هذا الأمر. والوظيفة الطبيعية للأجسام المضادة هي الالتحام مع الكائنات الاجتياحية المسببة للعدوى؛ أي الفيروسات والبكتيريا وما إلى ذلك. وعندما يتعرض الجسم لعدوى جديدة، تتعرف خلايا الدم البيضاء عليها وتنتقي الخلايا (وتسمى اللمفاويات) ذات المنطقة المتغيرة من الجسم المضاد الأكثر قدرة على الالتصاق بالميكروب وتعطيل قدراته. ويزيد إنتاج الخلايا الملائمة زيادة كبيرة يتبعها إنتاج متزايد من الأجسام المضادة القادرة على الالتحام بالميكروب. وما إن تلتحم حتى تتعرف خلايا المناعة الأخرى على الغزاة المغلفين بالجسم المضاد وتلتهمهم، مستخدمة في ذلك المنطقة الثابتة من الجسم المضاد «كخطاف» لجذبهم خارج الدورة الدموية. كان

تَكَوُّن جهاز المناعة إحدى الخطوات التطورية الرئيسية الضرورية لوجود كائنات عديدة الخلايا معقدة التركيب. وأولئك الذين يولدون بعيوب موروثة في جهاز المناعة يعانون في صراع من أجل البقاء أثناء فترة طفولتهم؛ مما يؤكد على أهمية هذه الوظيفة.



شكل ٣-٦: شكل يبين جسمًا مضادًّا وحيد النسيلة ملتصقًا بخلية سرطانية.[5]

في السبعينيات من القرن العشرين ابتُكِرت تقنية تهدف إلى استغلال قدرة جهاز المناعة، وذلك بتصنيع أجسام مضادة تقاوم أهدافًا «اصطناعية» مثل الخلايا السرطانية. وأُطلِق على هذه الأجسام المضادة الموجهة والمصنعة اسم «الأجسام المضادة وحيدة النسيلة» — أي الأجسام المضادة المصنوعة من نسيلة واحدة من الخلايا — ويمكن جعلها تلتحم مع أي هدف نختاره تقريبًا. وعن طريق انتقاء الأهداف الموجودة على خلايا السرطان، يمكن استخدام هذه الجزيئات الطبيعية إما كوسيلة مساعدة للتصوير،

وذلك بربطها بكيماويات ذات نشاط إشعاعي، أو استخدامها ببساطة كعلاج في حد ذاتها.

عندما ظهرت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لأول مرة، كان من المعتقد أنها الحل السحري الذي سيستأصل شأفة السرطان المتقدم؛ نظرًا لأنها مصنوعة حسب الغرض طبقًا لمواصفات كل ورم على حدة. إلا أن الواقع برهن للأسف على أن الأمر ليس بهذه الروعة. بيد أنه بعد مرور ٣٠ عامًا، بدأت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الآن تغزو العيادات بأعداد آخذة في الازدياد.

ولعل أشهر جسم مضاد وحيد النسيلة هو عقار تراستوزوماب، الذي يُشار إليه عادةً باسمه التجاري؛ هيرسيبتين. ويستهدف العقار بروتينًا يوجد على أسطح الخلايا السرطانية يعرف باسم «مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢»، وهو فرع من عائلة ما يسمى بمستقبلات عامل النمو. وأفضل سبيل لتصور هذه البروتينات أن نعتبرها بمنزلة مفاتيح تشغيل/إيقاف تخضع للتنظيم من البروتينات التي تدور في مجرى الدم (وفي حالتنا هذه تسمى هيريجيولين). يوجد في ثلث حالات سرطان الثدي تقريبًا نوع غير طبيعي من هذا المستقبل فوق أسطح الخلايا، ودوره الأساسي أن يجعل المفتاح في وضع «تشغيل» دائم. أورام الثدي موجبة مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢ تنمو أسرع وبصورة أكثر شراسة من الأورام سالبة هذا المستقبل. إذًا، بدا استهداف هذا المستقبل على سطح الخلية استراتيجية منطقية، وبدت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة وسيلة جيدة لتحقيق هذا الهدف. وأجريت الدراسات المبدئية على السيدات المصابات بالأورام موجبة مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢، وأكدت نجاح هذا الأسلوب، ورُخِّص باستعماله عام ٢٠٠٢. ومع أن النتائج جاءت إيجابية؛ إذ شوهدت الأورام تنكمش، فلم تكن مذهلة بالقدر الذي كان العلماء يطمحون إليه. ومع ذلك، فإن الأمر استحق إجراء المزيد من التجارب، لكن هذه المرة باستخدام هيرسيبتين بالاشتراك مع العلاج الكيماوي في الأمراض المتقدمة. وجاءت نتائج هذه التجارب أكثر إدهاشًا؛ فظلت النساء اللاتي يتلقين هيرسيبتين على قيد الحياة فترات أطول بنسبة تقترب من ٥٠٪ ممن تلقين العلاج الكيماوي وحده.

برهنت المرحلة التالية من التطوير على أنها أكثر إثارة. فبعد أن اتضحت فائدة العقار في علاج مرض استعصى على الشفاء، كانت الخطوة التالية اختباره مع مرضى في مرحلة مبكرة من المرض يكون الشفاء فيها أكثر ترجيحًا، وهي استراتيجية أثبتت

نجاحها من قبل في العلاجين الهرموني والكيماوي. وكانت التجارب التي أجريت على هيرسيبتين كعلاج مساعد بمنزلة نصر في مجال طب الأورام؛ فقد خفض خطر الانتكاس إلى النصف، وجعل من الممكن تحقيق الشفاء فعلًا لبعض النساء اللاتي كانت حالاتهن تعد فيما مضى ميئوسًا من شفائها. غير أنه كان هناك فخ مع ذلك؛ فمعظم النساء اللاتي اكتشف لديهن مبكرًا سرطان ثدي موجب مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢ كان من المتوقع لهن بالفعل تحسن حالاتهن بالخضوع للجراحة أو العلاج الإشعاعي أو الكيماوي فحسب. وإن تماثلت امرأة بالفعل للشفاء باستخدام هذه الأساليب العلاجية، فمن الواضح أنها لن تجني فائدة تذكر من وراء أي علاج إضافي (بل على العكس قد يلحق بها ضرر منه بالفعل؛ فهيرسيبتين يحمل خطر التسبب في الإصابة بمرض القلب).

على النقيض من ذلك، لا تزال بعض النساء يتوفين بالرغم من كل العلاجات الحالية، ومن ثم فإن منفعتهن هن أيضًا تكون ضئيلة نسبيًّا. وبين هاتين الفئتين من النساء، توجد فئة الفائزات حقًّا، وهن المتحولات من فئة المحكوم عليهن بالانتكاس إلى فئة من يوجد أمل في شفائهن. ومعنى ذلك أنه في ظل العلاج المساعد (الوقائي)، يكون العدد المطلوب علاجه حتى تستفيد امرأة واحدة من الفائزات الحقيقيات كبيرًا، ربما يكون عشرين مثلًا. ولما كانت تكلفة هيرسيبتين باهظة (حوالي ٣٠ ألف جنيه استرليني في العام)، فإن التكلفة الفعلية لكل امرأة تُنقذ تقدر بما يقرب من ٢٠ × ٣٠٠٠٠ = ٦٠٠٠٠٠ جنيه استرليني. فلا غرابة إذًا أنه عندما رُخِّص لاستعمال هذا الدواء كعلاج مساعد، تبعته عاصفة أخرى من الجدل المحتدم تدور حول هذا السؤال: ما القدر المعقول الذي يمكن إنفاقه كي ننقذ حياة شخص واحد؟

(١١) العلاجات الجزيئية الموجهة

كانت ثورة الدي إن إيه، وتحديد تسلسل الجينوم البشري بالكامل، تَعِد دائمًا بأن الفوائد التي ستحققها سينجم عنها ظهور عقاقير دوائية أفضل. ومع استنساخ المزيد والمزيد من الجينات، صار من الممكن رسم خارطة للجينات غير الطبيعية داخل الخلايا السرطانية مقارنةً بالخلايا السليمة. وما إن يتم التعرف على أحد الجينات الرئيسية حتى يصير ممكنًا تصميم عقاقير تستهدف الجين غير الطبيعي بعينه، أو — لنكون أكثر دقة — المنتج البروتيني المرتبط به. وتمثل الأجسام المضادة أحد سبل استهداف العلاجات، كما هو موضح فيما سبق. أما السبيل الآخر، الذي يُنتَج من خلاله الآن أعداد

هائلة من العقاقير الجديدة، فهو إنتاج مواد كيميائية تتدخل في وظيفة إما البروتين غير الطبيعي نفسه أو أحد العناصر الأخرى لنفس المسار في الخلية. وأول — وربما أفضل مثال — على الاستراتيجية الأولى عقار علاج اللوكيميا المسمى «إيماتينيب» (جلايفيك). ثمة نوع من أنواع اللوكيميا يسمى اللوكيميا اللمفاوية المزمنة طالما عُرِف بأنه يتصف بوجود ما يسمى كروموسوم فيلادلفيا. هذا الكروموسوم غير الطبيعي هو اندماج بين كروموسومين مختلفين، ويؤدي إلى إنتاج بروتين غير طبيعي مشتق من جينين مختلفين، وهو البروتين الاندماجي bcr-abl. وأكدت الدراسات البيولوجية الجزيئية المفصلة أن هذا البروتين الاندماجي ضروري وكافٍ (وهما الشرطان الرئيسيان لتطوير عقار جديد واعد) لدفع خلايا اللوكيميا اللمفاوية المزمنة، وهذا يجعل منها هدفًا نموذجيًّا. وكان إيماتينيب أول عقار يصيب هدفه بنجاح؛ فقد غيَّر المستقبل المرضي لحالات اللوكيميا اللمفاوية المزمنة، وأطال فترات التخفيف من المرض لدى المرضى الذين قاومت أجسامهم عقاقير العلاج الكيماوي المستخدمة من قبل. لكن للأسف لم تكن فترات التخفيف — بالرغم من طولها — تدوم؛ ففي النهاية تصبح خلايا السرطان مستعصية على العلاج. وصارت هذه سمة مميزة للعلاجات الجزيئية الصغيرة الموجهة، فهي فعالة على نحو فريد في أغلب الأحوال، وأعراضها الجانبية قليلة مقارنة بالعلاج الكيماوي، غير أنها بصفة عامة لا تحقق الشفاء. لكن، كما ذكرنا من قبل في الجزء الذي تحدثنا فيه عن العلاج الكيماوي في حالات اللوكيميا، فإن الاستخدام المبدئي لهذه العقاقير كل على حدة لم يحقق أيضًا سوى فترات تخفيف من المرض، لكنه لم يحقق الشفاء؛ لهذا نأمل في أن يحقق استخدامها مجتمعة فائدة مماثلة، ونحن في انتظار ما ستسفر عنه الأيام.

أما الأسلوب الثاني للعلاج الموجه فيستهدف المسار المرتبط بالاضطراب المركزي، وأفضل مثال على هذا التحولُ الذي شهده مؤخرًا علاج سرطان الكلى. حتى عهد قريب، كان سرطان الكلى المتقدم بلا استثناء حالة غير قابلة للعلاج، ولم يكن هناك سوى دواءين فقط مرخص باستخدامهما هما «الإنترفيرون» و«الإنترلوكين-٢»، وكلاهما ذو فعالية محدودة للغاية. معظم سرطانات الكلى تحدث تلقائيًّا، بمعنى أنه لا يصاب أشخاص آخرون في الأسرة بنفس السرطان. ولوحظ منذ سنوات عديدة أنه في حالات نادرة أصيبت عائلات بالأورام ذاتها، وكانت الإصابة تحدث غالبًا في سن مبكرة للغاية، انظر القسم الذي يتحدث عن السرطان الوراثي في الفصل الثاني. ثمة متلازمة وراثية كان أول من تعرض لها بالوصف فون هيبل ولينداو؛ ولذا تحمل اسميهما. مرضى

متلازمة «فون هيبل لينداو» يصابون بسرطانات كلوية متعددة في سن مبكرة كجزء من المرض، وعند فحصها تحت المجهر، وُجِد أن سرطانات هذه المتلازمة تشبه السرطانات غير الوراثية الأكثر شيوعًا منها بكثير، لهذا كان من المشكوك فيه أن عناصر الاضطرابات في جين فون هيبل ليندا ربما كانت موجودة أيضًا في السرطانات التلقائية، وتبين فعلًا أن هذا الأمر صحيح. لكن المشكلة لدى مرضى متلازمة فون هيبل ليندا هي أن بروتين فون هيبل ليندا «يفقد» وظيفته الطبيعية؛ ومن ثم، فإن استهداف هذا البروتين في حد ذاته لن يزيد المشكلة إلا سوءًا. وكشفت دراسة أجريت على مسار المتلازمة أنه نتيجة لضعف نشاط بروتين فون هيبل ليندا، صارت البروتينات التي كانت في الأحوال الطبيعية مكبوحة بفعل نشاط هذا البروتين، مفرطة النشاط، ومن بينها تلك البروتينات التي تدفع الخلايا إلى الانقسام، وأيضًا عائلة أخرى من الجزيئات التي تحفز عملية إنتاج أوعية دموية جديدة. وابتُكِرت عقاقير كان دورها استهداف أعضاء في هذا المسار، سواءٌ أعلى مسار بروتين فون هيبل ليندا مختل الوظيفة أو أدناه، ومن بينها ثلاثة علاجات جزيئية صغيرة، وهي سونيتينيب وسورافينيب وتيمسيروليمس، وجسم مضاد وحيد النسيلة اسمه بيفاسيزوماب.

نتج عن التجارب التي أجريت على هذه العقاقير ثورة في علاج سرطان الكلى المتقدم؛ فحصلت العقاقير الأربعة جمعيها على ترخيص باستخدامها منذ عام ٢٠٠٦، مع مجموعة أخرى كبيرة من العقاقير الإضافية في الطب السريري، غير أنه مثلما كان الحال مع اللوكيميا اللمفاوية المزمنة — مع أنه للمرة الأولى أمكن إحداث انكماش لأورام كبيرة الحجم حالتها مستفحلة — فالعقاقير لا تحقق الشفاء في معظم الحالات، ومقاومة العلاج تنشأ بمرور الوقت. وتركز التجارب الآن على العلاج المساعد، والتسلسل، والجمع بين أكثر من علاج، على أمل تحقيق مكاسب أكثر في إطالة فترة البقاء على قيد الحياة للمرضى.

وكما كان الحال مع الهيرسيبتين الذي أشرنا إليه من قبل، أثارت العقاقير جدلًا عنيفًا بسبب تكلفتها، فيحتاج المرضى إلى العلاج المتواصل، لا إلى فترة محدودة من العلاج، مثلما كان العرف المتبع في السابق مع علاجات أخرى كالعلاج الكيماوي. والعقاقير باهظة التكلفة، فهي تتكلف نحو ٢٥–٣٠ ألف جنيه استرليني سنويًّا، مع ما يستتبع ذلك من تباين في قدرة المرضى على الحصول عليها (انظر الفصل الخامس). لكن على عكس الهيرسيبتين وسرطان الثدي، كانت السلطات المختصة بالشراء في عدد

من الدول — من بينها كندا وأستراليا واسكتلندا وإنجلترا — أكثر معارضة لتمويل العلاجات لمجموعة من المرضى الذكور معظمهم من المسنين مقارنةً برد فعلها في حالة سرطان الثدي تجاه جماعات الضغط النسائية صاحبة الصوت العالي.

(١٢) العقاقير المستخدمة في تخفيف الأعراض

أسهمت مجموعة من عقاقير الرعاية الداعمة — وإن كانت لا تعالج السرطان معالجة مباشرة — في حدوث تحسنات هائلة في علاج السرطان على مدى السنوات العشر إلى الخمس عشرة الأخيرة. وقد ذكرنا من قبل العقاقير المطورة المضادة للغثيان. ويرتبط أيضًا بأمان العلاج الكيماوي وتقديمه عوامل النمو، وتحديدًا، العامل المحفز لمستعمرات المحببات الذي يزيد أعداد كريات الدم البيضاء؛ مما يقلل من مخاطر الإصابة بالعدوى. ويوجد منتج ثانٍ مرتبط به اسمه العامل المحفز لمستعمرات المحببات (البلاعم)، الذي ابتُكِر أصلًا لذات الغرض، وتحول ليلعب دورًا مهمًّا للغاية في إطلاق الخلايا الجذعية التي تتكون منها خلايا الدم في الدورة الدموية. هذه الملحوظة، التي ربما تخفى على كثيرين، سمحت بحصاد الخلايا الجذعية قبل مباشرة العلاج الكيماوي عالي الجرعة المقصود منه تدمير نخاع العظم السليم. كان المرضى فيما مضى يحتاجون إلى زرع نخاع العظم لإنقاذهم من هذا العلاج، غير أنه تبين أن الخلايا الجذعية التي يجري جمعها تؤدي المهمة ذاتها، ولكن بسرعة أكبر وباستخدام إجراء حصاد أكثر سهولة قبل العلاج؛ ما يوسع من نطاق المرضى الملائمين لهذه العلاجات عالية الجرعة.

ثمة مجال آخر للبحوث الحديثة، وهو المركبات الواقية للعظام. كثير من السرطانات تنتشر في العظام ويكون لذلك عواقب مدمرة، من بينها الألم، والكسور، والشلل نتيجة لتلف العمود الفقري. وقد أوضحت الأبحاث أن مبالغة الجسم في رد الفعل تجاه السرطان أدى — فيما يعد تناقضًا — إلى ازدياد حجم الدمار به. والعقاقير التي ابتُكِرت في الأصل لعلاج هشاشة العظام تبين أنها تخفض من حجم هذا التلف الذاتي المصاحب، وكانت العقاقير المتاحة في البداية — مثل الكلودرونات — منخفضة القدرة نسبيًّا، غير أن العقاقير التي تلتها — مثل زوليدرونات وإيباندرونات — تفوقها فعالية بعدة مرات، ويمكنها التقليل جذريًّا من التلف الذي يلحق بعظام مرضى السرطان المتقدم. والأكثر عجبًا أنه في تجارب العلاج المساعد لدى المعرضات بدرجة كبيرة للإصابة بسرطان الثدي،

ظهر أيضًا أن عقار زوليدرونات يقلص من المرض الذي يصيب الأنسجة الرخوة، وهذا يشير إلى أن هذه المركبات ربما تتصف أيضًا بخصائص مضادة مباشرة للسرطان.

(١٣) النتائج

إن التحسينات التي شهدها علاج السرطان خلال المائة عام الأخيرة هائلة، وأحدثت تحولًا في نتائج العلاج لملايين البشر في العالم. فعلاج السرطان في بدايات القرن الحادي والعشرين صار أكثر أمانًا وفعالية وأقل سمية مما كان الحال عليه منذ ٥٠ أو ١٠٠ عام مضت، ولا تزال الجراحة والعلاج الإشعاعي يخضعان لمزيد من التنقيح والتحسين، مع ابتكار تقنيات وصول للورم من أقل الفتحات مساحة وبدقة استهداف تتحسن يومًا بعد يوم، أيضًا لا تزال خدمات التحليل الباثولوجي والتصوير المساعدة تتحسن وتتيح باستمرار انتقاءً أفضل لخيارات العلاج في المستقبل. إن نطاق العقاقير في اتساع وفعاليتها آخذة في الازدياد سريعًا، وهذا من شأنه أن يحقق مزيدًا من التحسينات خلال الأعوام المقبلة، والمشكلة الرئيسية في كل هذا — كما سنرى في الفصل الخامس — هي التكلفة المتصاعدة، غير أن معالجة هذه القضية أفضل من ألا يكون أمامنا خيارات للعلاج على الإطلاق.

هوامش

(1) Medical illustration © 2011 Nucleus Medical Media, all rights reserved. www.nucleusinc.com.

(2) Supplied by the author. Patient consent obtained.

(3) Medical illustration © 2011 Nucleus Medical Media, all rights reserved. www.nucleusinc.com.

(4) © 2010 Intuitive Surgical, Inc.

(5) © Cancer Research UK, http://www.cancerhelp.org.uk/aboutcancer/what-is-cancer/body/the-immune-system, accessed January 2011.

الفصل الرابع

أبحاث السرطان

(١) مقدمة

كما رأينا فيما سبق، لا تزال الدعامتان الرئيسيتان لعلاج السرطان هما الجراحة والعلاج الإشعاعي، وكلاهما يعود تاريخه إلى القرن التاسع عشر، غير أنهما خضعا لعملية تطوير تقني مستمر لا يزال يواصل خطاه. وعلاج السرطان بالعقاقير أحدثُ عهدًا بكثير مقارنةً بهما. كان أول علاج ناجح للسرطان بالعقاقير هو استخدام الهرمونات الأنثوية التخليقية كعلاج لسرطان البروستاتا في الأربعينيات من القرن العشرين. أما العلاج الكيماوي الشافي الناجح، فيعود تاريخه في حقيقة الأمر إلى سبعينيات القرن الماضي مع ابتكار علاجات لمرضى اللوكيميا والليمفوما (سرطانَيْ نخاع العظام والجهاز اللمفاوي). واللافت للنظر أن هذا ما حدث مع أن الكيماويات التي تقوم عليها هذه العلاجات ابتُكِرت في الأصل لأغراض بشعة (كما رأينا، الموستين، وهو أحد العقاقير الأولى الناجحة في هذا المجال، يقوم على مكون فعال هو غاز الخردل). ومن الواضح أن ابتكار علاجات جديدة، وتطوير علاجات موجودة يحتاجان إلى عملية بحث علمي. سيتناول هذا الفصل بعض السبل التي تُجرَى بواسطتها الأبحاث، ويستعرض بوجه خاص الفروق بين القواعد المنظمة للعقاقير وتلك الخاصة بالأجهزة (مثل أجهزة العلاج الإشعاعي) أو التقنيات (الجراحة)، وسوف نبحث صور التباين هذه بشيء من التفصيل؛ فثمة فروق مهمة ينتج عنها انحرافات خطيرة. وسوف ينصب التركيز في هذا الفصل في الغالب على مصدر العلاجات الحديثة، ولكن هناك هياكل تجريبية مماثلة تنطبق على اختبار العلاجات الموجودة للمقارنة بينها أو من أجل الأبحاث التي تُجرَى على تقنيات السيطرة على الأعراض.

تختلف عملية ابتكار تقنيات جراحية أو علاجية إشعاعية جديدة اختلافًا بينًا عن تلك المطبقة على العقاقير، فيكون عادةً التطوير الجراحي تعديلًا تقنيًّا بسيطًا (على سبيل المثال، أسلوب أفضل للسيطرة على النزيف) لا يغير جذريًّا التقنية الأساسية من ناحية المفهوم، وكثيرًا ما تحصل هذه التطويرات أساسًا على ترخيص بناءً على «ملاءمتها للغرض» (أي هل تساعد حقًّا في السيطرة على النزيف؟) وتنطبق حجج مماثلة على التطويرات التقنية في مجال العلاج الإشعاعي (على سبيل المثال، أساليب جديدة لتوجيه الإشعاع بهدف المحافظة على الأنسجة السليمة). وبوجه عام، اعتُبِر من البديهي أن هذه الأنواع من التطويرات يجب أن تكون أفضل ومن ثم تُطبَّق عمليًّا بعد ذلك. وحقيقة الأمر أنها ربما تكون خادعة وما يدفع إلى تطبيقها قد يكون الضغوط التجارية، وليس أي دليل قوي. وسوف أوضح كيف ولماذا يمكن أن ينشأ هذا مستعينًا بتقنيات الجراحة باستخدام الروبوت والعلاج الإشعاعي متغير الشدة كأمثلة.

على الجانب الآخر، على العلاجات الدوائية أن تلبي معايير مختلفة اختلافًا جذريًّا. بوجه عام، تتطلب الجهات التنظيمية — مثل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية — تحسنًا في معدلات البقاء على قيد الحياة مقارنةً بالمعيار السابق للرعاية، ومعنى هذا أن العلاج بعقار جديد يتطلب اختباره في سلسلة من التجارب السريرية تشمل أعدادًا كبيرة من المرضى. وبوجه عام، يمكن تقسيم هذه التجارب إلى ثلاث فئات تُعرَف بالمراحل من الأولى إلى الثالثة.

تبرهن تجارب المرحلة الأولى على أمان العقار وآثاره الجانبية؛ في الأحوال العادية، تضم هذه التجارب أعدادًا قليلة من المرضى، الذين يكونون عادةً — في حالة عقاقير السرطان — ممن استنفدوا الخيارات التقليدية وخضعوا لعلاجات عديدة سابقة. وتُختبَر غالبًا في البداية العقاقير ذات الآثار الأقل خطورة، مثل عقاقير ضغط الدم، على متطوعين أصحاء. أما تجارب المرحلة الثانية، فتكون أكبر حجمًا وتتضمن في الغالب مرضى يمرون بمرحلة أسبق في «رحلة السرطان» مقارنة بمن يُختارون لدراسات المرحلة الأولى، وهي ترمي للتأكيد على أن للعقار نشاطًا مفيدًا في مواجهة نوع السرطان المستهدف. والعقار الذي يبدو واعدًا، تقارن تجارب المرحلة الثالثة والأخيرة بينه وبين أي شيء يُعَد من الرعاية التقليدية. تشمل تجارب المرحلة الثالثة عدة مئات — بل آلافًا — من المرضى، وهناك العديد من المشاكل المتأصلة في هذا التصميم، تتراوح ما بين الموافقة على المشاركة والتكلفة وصولًا إلى الأعباء التشريعية، إلى جانب أن تجارب المرحلة الثالثة الخاصة

بترخيص العقاقير، صارت الآن في الغالب من الشئون الدولية ويجب أن تتوافق مع الأطر التشريعية في العديد من البلدان، وعلى الأخص الولايات المتحدة الأمريكية، وتكاليف هذه التجارب هائلة، ويفسر هذا التكلفة الباهظة للعقاقير الجديدة، التي تصل إلى نحو مليار دولار بدءًا من تخليق عقار جديد للسرطان حتى تسجيله. وعملية الترخيص — التي تمنح شركة ما الحق في تسويق عقار أو منتج بما يدر عليها ربحًا — تخضع لتنظيم صارم من هيئات وطنية أو متعددة الجنسيات، مثل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية. وسوف نستفيض أكثر في مناقشة هذه الفكرة الخاصة باللوائح التنظيمية في الفصل التالي؛ فهناك من يدفع بأن المستوى المرتفع من تنظيم إجراء التجارب — وإن كان يحمي الفرد المشارك في التجربة من الأضرار المحتملة — يكون على حساب المجتمع في جملته بإبطائه لإيقاع التطوير، ورفعه لتكلفة العقاقير الجديدة إلى الحد الذي يصبح معه الحصول على الدواء خاضعًا لقيود رهيبة، حتى في أكثر بلدان العالم ثراءً.

(٢) تطوير عقاقير جديدة لعلاج السرطان

(٢-١) الأساس العلمي

من الواضح أن قدرًا هائلًا من البحوث البيولوجية يقف وراء أبحاث السرطان، وقد حدثت تطورات هائلة خلال الأعوام الخمسين الأخيرة، لا سيما الكشف عن تركيب الدي إن إيه، وما يسمى ب «المبدأ المحوري» للبيولوجيا: وهو العلاقة بين الدي إن إيه والآر إن إيه والبروتين، التي شرحناها في الفصل الثاني بالتفصيل. يعود الفضل بقدر كبير في ابتكار الأجيال السابقة من عقاقير السرطان إلى ملاحظة آثار الكيماويات على الخلايا أثناء البحث عن عقاقير فعالة تحديدًا في قتل الخلايا السرطانية. وقد أسفر هذا البحث عن عقاقير العلاج الكيماوي التي ظهرت بأعداد كبيرة في السبعينيات والثمانينيات من القرن العشرين، وبالرغم من الاستمرار في إنتاج مركبات جديدة للعلاج الكيماوي، فثمة شعور بتضاؤل العائدات من العقاقير الأحدث مقارنةً بالتطورات الهائلة التي شهدتها العقود السابقة.

انصبَّ تركيز الأبحاث الأحدث على المعرفة المتطورة بالتوقيعات الجزيئية للسرطان التي شرحناها في الفصل السابق، وعلاقتها بالجزيئات الصغيرة المستهدفة والأجسام المضادة وحيدة النسيلة. حُدد تسلسل الجينوم البشري في أواخر القرن العشرين. وكانت

تقنية تحديد التسلسل الأولى شاقة وبطيئة، واستغرق الوصول إلى أول تسلسل كامل عدة سنوات. والآن وبعد أن تمت هذه المهمة، وصار التركيب العام للجينوم البشري معروفًا، أصبح من الممكن تعيين تسلسل وحدات الجينوم الخاصة بأنواع محددة من السرطان، ومقارنة الدي إن إيه للسرطان بالدي إن إيه الطبيعي لدى المريض الذي استُخلِص من خلايا دمه. وصار هذا الأمر الآن يستغرق بضعة أسابيع من فرق العمل في المعامل المتخصصة، إلى جانب أن تكلفته آخذة في الانخفاض سريعًا. ومن المرجح أن تتحسن التقنية، والزمن اللازم لها، وتكلفتها تحسنًا كبيرًا على مدى السنوات القليلة التالية ليصبح من الممكن بعد مدة قصيرة تعيين تسلسل الدي إن إيه لكل مريض بالسرطان باعتباره جزءًا من الإجراءات التشخيصية، ولا يزال هذا العمل في الوقت الحالي تجريبيًّا، وتظهر لهذا المجال البحثي الجديد نتائج مميزة.

تحتوي الخلية البشرية على ما يقرب من ٢١ ألف جين مرتبة في ٢٣ كروموسومًا. وقد أجريت حتى الآن على عدة أنواع من السرطان أبحاث قارنت بين تسلسل الدي إن إيه للجينات البالغ عددها ٢١ ألفًا بأكملها والدي إن إيه السليم للمرضى، وتوضح لنا النتائج كيف أن خيطًا رفيعًا يميز بين الخلية السليمة والخلية السرطانية. في المتوسط، تكشف التجارب من هذا النوع عن عيوب في حوالي ٤٠ إلى ٦٠ جينًا. بعبارة أخرى؛ إذا صورنا الجينوم البشري على أنه مكتبة بها ٢٣ كتابًا (وهي الكروموسومات)، كلٌّ منها مكون من حوالي ألف صفحة (وهي الجينات)، فسيكون هناك ما مجموعه من ٤٠ إلى ٦٠ خطأً مطبعيًّا في إجمالي النسخة السرطانية من الخلية التي تحتوي عليها «المكتبة». علاوةً على ذلك، فإن العديد من هذه «الأخطاء المطبعية» الجينية لن تغير فعليًّا من «منطق» الجين؛ إذ إن البروتين المُنتَج سيظل محتفظًا بوظائفه الطبيعية، وعدد الموجهات الرئيسية لعملية التسرطن ستُختصَر فيما يقرب من ١٢ مسارًا؛ فالجينات المصابة بطفرات تحولية أو انحرافات في أنواع السرطان التي خضعت للدراسة على هذا النحو جميعها تنتمي لواحد من هذه المسارات، ويبدو أنها موجودة في جميع أنواع السرطان التي دُرِست. هذا العمل يشير علينا بالطريق الذي علينا أن نسلكه نحو المرحلة المقبلة من تطوير عقاقير السرطان. وقد انصبَّ تركيز الجولة الحديثة التي تُستخدَم فيها الجزيئات ووحيدات النسيلة بقدر كبير (ولكن ليس بالكامل) على جزيئات معينة، مثل مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢ المستهدف بعقار «هيرسيبتين». ويلقي هذا البحث الحديث في مسألة الجينوم في مجمله الضوء على الحاجة إلى استهداف مسارات الجينات المتعددة بدلًا من

الجينات المفردة. ومن المرجح أن تركز عمليات الفحص الدوائية في المستقبل على هذا الجانب من بيولوجيا السرطان، جنبًا إلى جنب مع عمليات الفحص الكاملة للجينوم بهدف تحديد الجينات الرئيسية المتحولة في أنواع معينة من السرطان. ويفتح هذا البحث الطريق أيضًا أمام احتمال أن تشتهر عقاقير المستقبل بأنها تعمل في وجود توقيعات جينية محددة. ومن ثم، فإن الربط بين تعيين تسلسل الجينوم بأكمله والتشخيص يشير علينا بالطريق نحو واحد من أهم الأهداف التي طالما سعى طب السرطان للتوصل إليها؛ ألا وهو الانتقاء المُخصص للعلاجات الدوائية.

(٢-٢) المرحلة قبل السريرية

الخطوة الأولى في عملية ابتكار عقاقير جديدة هي تحديد مركبات ملائمة لدراسة تأثيرها على البشر، وقد أخذ هذا الأمر ينشأ بشكل متزايد من ذلك النوع من الأبحاث التي تُجرَى على مسارات السرطان التي شرحناها آنفًا، وقد يتخذ هذا البحث في الوقت الحاضر عدة أشكال، بدءًا من فحص المركبات العشوائية حتى تخليق عقاقير موجهة للاضطرابات المحددة مسبقًا في الخلية السرطانية، وتأتي العقاقير المستخدمة حاليًّا في الطب السريري من مصادر متنوعة، وقد وصفنا بعضًا من هذه العقاقير في الفصل السابق. ويشمل الاختبار المبدئي لعقار مرشح إجراء تجارب على الخلايا السرطانية في المختبر، وتأتي هذه الخلايا السرطانية من مصادر متنوعة، تتراوح بين سرطانات بشرية إلى أورام اصطناعية مولدة داخل حيوانات المختبر، إلى جانب أن بعض سلالات الخلايا البشرية جرت زراعتها بأخذ أجزاء صغيرة من سرطان استؤصل جراحيًّا ووضعها في مُستنبَت خلوي في المختبر. وهذه العملية جذابة من الناحية النظرية؛ إذ يمكنك بواسطتها اختبار عقارك على سرطان «حقيقي».

هناك العديد من هذه السلالات الخلوية، لعل أشهرها السلالة الخلوية «هيلا». نمت هذه السلالة من جزء صغير من سرطان عنق رحم مستأصل من امرأة تُدعَى «هنريتا لاكس» (التي يشار إليها في بعض الأحيان باسم هيلين لين أو هيلين لارسون في محاولة مبكرة للمحافظة على خصوصيتها)، وتُستخدَم هذه الخلايا على نطاق واسع للغاية في مختبرات في جميع أنحاء العالم. وجدير بالذكر أن هنريتا وأسرتها لم يوافقوا أو يصرحوا بهذه العملية؛ ما نتج عنه إقامة دعوى قضائية شهيرة في كاليفورنيا عام ١٩٩٠ حُكِم فيها باعتبار هذه العملية — في الولايات المتحدة — قانونية، لكن الموقف مختلف في

المملكة المتحدة وغيرها من البلدان؛ فموافقة المريض المستنيرة على أخذ أنسجة منه صارت الآن أمرًا تفرضه التشريعات. ووفق الحسابات، زُرِع عدد هائل من خلايا «هيلا» حتى فاق عددها عدة أضعاف عدد الخلايا «الطبيعية» التي أنتجها جسم لاكس طيلة حياتها، منحها هذا شكلًا غريبًا من الخلود. لكن المشكلة المتعلقة بالسلالات الخلوية هي أن معظم محاولات زراعة خلايا أورام من مرضى لا تنجح؛ ومن ثم، فإن السلالات الخلوية التي لدينا قد لا تكون معبرة بدقة عن السرطان النمطي مثلما عبرت خلايا «هيلا» عن شخص، وهو «هنريتا لاكس». ومع ذلك، وبالرغم من هذا العيب، فإن سلالات خلايا السرطان البشرية لا تزال تشكل مكونًا رئيسيًّا في أبحاث السرطان واختبارات العقاقير.

ويؤخذ الشكل الثاني من السلالات الخلوية المستخدمة في الأبحاث من الأورام التي تصيب الحيوانات، وهي في الغالب من الفئران، وكثير من هذه الأورام يخضع للهندسة الوراثية، ومن الأمثلة الجيدة على ذلك سلالة خلوية مُعدَّلة وراثيًّا تُستخدَم في أبحاث سرطان البروستاتا. لا تصاب الفئران بسرطان البروستاتا مثلما يصاب البشر به، غير أنه من الممكن تحديد الجينات التي تظهر في بروستاتا الفئران واستخدام المناطق المحفزة (انظر الفصل الثاني) لهذه الجينات للحث على إنتاج بروتينات تسبب السرطان، وفي حالة الفئران، يُستخدَم جين له اسم غريب هو «لارج-تي» مأخوذ من فيروس مسبب للسرطان اسمه «إس في ٤٠». وجدير بالذكر أنه مع أن العديد من الجينات أسماؤها مؤلفة من سلاسل من حروف وأرقام يصعب تذكرها (هناك ٢١ ألف جين بشري، وهو عدد هائل لتسميته)، فإن هناك مجموعة فرعية لها أسماء تتراوح بين الغريب (لارج-تي) إلى الأغرب (هيدجهوج: القنفذ، ونوتشليس: عديم الثلم)، وصولًا إلى الأسماء الفكاهية؛ فزوج من الجينات التي تدخل في إشارات الخلايا اسمهما «ماد» و«ماكس»!

ولكي نجعل الفئران تصاب بأورام البروستاتا، يجب غرس الجين الهجين الذي يحتوي على محفز الجين النوعي للبروستاتا وجين «إس في ٤٠-تي» داخل بويضة فأرة مُخصَّبة، وإذا نجحت عملية الغرس، ينتج عنها فأر متحول جينيًّا وتُظهِر الفئران النامية بعد ذلك صفات الجين الأجنبي عليها في غدد البروستاتا لديها، وحسبما هو متوقع، تواصل هذه الفئران تكوين أورام بروستاتا متعددة، وقد استولد عدد من هذه الفئران المعرضة للإصابة بالسرطان، وتسمى هذه السلالة بنموذج السرطان الغددي المتحول جينيًّا لبروستاتا الفئران (المعروف اختصارًا بـ TRAMP). وأثبتت هذه الفئران فائدتها في عدة صور؛ فمع تكوين أجسام الفئران للأورام على نحو موثوق، يمكن استخدامها

في اختبار استراتيجيات الوقاية من السرطان، مثل التدخلات الغذائية، وثانيًا: يمكن استخدام الأورام في اختبار العلاجات الدوائية لبيان مدى فعاليتها، وثالثًا: فإن خلايا الأورام الناشئة في فئران «نموذج السرطان الغددي المتحول جينيًّا لبروستاتا الفئران» قد زُرِعت بنجاح في المختبر، ومن الممكن استخدام هذه السلالات الخلوية في التجارب، سواءٌ وحدها أو بعد إعادة زرعها في حيوانات بالغة من نفس سلالة الفأر؛ فهذا أسرع وأغزر تكاثرًا من انتظار تكون الأورام في فئران «نموذج السرطان الغددي المتحول جينيًّا لبروستاتا الفئران» ذاتها. ومن الواضح مرة أخرى من المناقشات السابقة أن هذه النماذج صور فقط لجوانب المرض لدى البشر، وليست نسخًا مطابقة تمامًا له؛ ولذا، إذا كانت العقاقير مفيدة، فلا بد في النهاية من اختبارها على البشر.

قبل أن يصبح في الإمكان تقديم الدواء للمرضى من البشر، لا بد من مروره بمرحلة أخرى من الاختبار قبل السريري، ألا وهي اختبار السُّمِّية؛ فمع أن النماذج الحيوانية ومزارع الخلايا تقدم مؤشرات قيمة بشأن فعالية عقار ما مع البشر، فإنها في الوقت نفسه لا توضح ما إذا كان آمنًا أم لا. ونحن في حاجة أيضًا إلى معرفة هل من الممكن أن نصل إلى مستويات عالية بما فيه الكفاية من العقار في أجسام المرضى ليكون له تأثير فعلي على السرطان، والطريقة المعتادة للكشف عن ذلك هي أن نقدم جرعات دوائية متزايدة لمجموعات من الحيوانات إلى أن نبدأ في مشاهدة الحيوانات تموت نتيجة لآثار هذه الأدوية الجانبية. وهناك عدد من الإجراءات القياسية الأكثر بشاعة — مثل جرعة الدواء التي تقتل نسبة من الحيوانات الخاضعة للاختبار — يصطلح على تسميتها اختبار الجرعة القاتلة. وتُستخدَم على نطاق واسع تدابير مثل «الجرعة القاتلة ٥٠» (أي الجرعة التي تقتل ٥٠٪ من الحيوانات) و«الجرعة القاتلة ١٠» (نسبة الوفاة ١٠٪)، وتثير كثيرًا من الجدل من الجماعات المناهضة لتشريح الحيوانات الحية، ولا أقصد من هذا النقاش بحث أخلاقيات إجراء التجارب على الحيوانات في حد ذاتها؛ فهو أمر في رأيي متروك لك لتقرر صحته أو خطأه؛ فإذا كنت ممن ينتمون للفئة الأخيرة، فلن يثنيك عن رأيك شيء مهما حاولنا. وأنا أؤمن بشدة بأنه يجدر دراسة الأساس العلمي للاختبارات على الحيوانات لمحاولة التقليل قدر المستطاع من معاناة لا لزوم لها. وهناك العديد من المشاكل شديدة الوضوح في اختبارات الجرعة القاتلة ٥٠؛ على سبيل المثال: تتباين هذه الجرعة تباينًا كبيرًا من نوع لآخر فيما يتعلق بمركب معين، ومن ثم فهي لا تزال تعرض الأفراد من البشر للمخاطر. ومع ذلك، فإن المركبات التي يتبين أنها شديدة السمية في

اختبارات الجرعة القاتلة ٥٠ عند مستويات أقل بكثير من المستويات العلاجية الضرورية من المستبعد أن تكون آمنة أو جديرة بتجربتها على البشر. ومهما تكن جوانب الصواب والخطأ والقيود المتعلقة باختبار السُّمِّية قبل السريري، فإن السلطات التنظيمية تشترط في الوقت الراهن إجراء الاختبارات على نوعين على الأقل من الحيوانات — أحدهما يجب أن يكون من غير القوارض كالكلاب مثلًا — قبل السماح ببدء إجراء أي اختبارات للعقار على البشر.

(٢-٣) تجارب المرحلة الأولى

بعد إنتاج العقار التجريبي واستكمال مجموعة الاختبارات قبل السريرية له، تكون الخطوة التالية هي اختباره على البشر. ومن المنطقي تمامًا أن نطلق على هذا النوع من التجارب تجارب المرحلة الأولى. على مستوى عقاقير كثيرة، مثل حبوب علاج ضغط الدم، يُجرَى هذا الاختبار على متطوعين «أصحاء»، في مقابل أجر عادةً. وبوجه عام، يكون هؤلاء من الرجال الشباب اللائقين طبيًّا (وليس النساء خوفًا من إلحاق ضرر غير مقصود بأي أجنة في بطونهن). وفيما يتعلق بعقاقير السرطان، التي تكون عادةً شديدة السمية وغالبًا مسرطنة، من الواضح أن هذا ليس هو السبيل الملائم، وتُجرَى عادةً تجارب المرحلة الأولى على مرضى استنفدوا بالفعل خيارات العلاج التقليدية. وتتمثل الصيغة التقليدية لتجارب المرحلة الأولى في معالجة ثلاثة مرضى في البداية بجرعة منخفضة يُتوخى فيها الحذر، ثم ملاحظة النتائج؛ وإذا لم يحدث تسمم غير مقبول، يُخضَع ثلاثة مرضى آخرون للعلاج بجرعة أعلى، وهكذا. ومن الواضح أنه فيما يتعلق بمعظم العقاقير، يتوصل الباحثون في النهاية إلى مستوى من الجرعة تحدث عنده آثار جانبية غير مقبولة (فيما يُطلَق عليه «السمية المحددة للجرعة»). وإذا عانى أحد المرضى السمية المحددة للجرعة، يُعالَج مرضى آخرون بنفس مستوى الجرعة. وإذا عانى اثنان أو أكثر من بين ستة مرضى السمية المحددة للجرعة، فإننا نصل بذلك إلى «أقصى جرعة يمكن تحملها» للعقار، وتنتهي التجارب بذلك، ويُستخدَم مستوى الجرعة الأقل من أقصى جرعة يمكن تحملها في الدراسات التالية.

تتحلى تجربة المرحلة الأولى التقليدية بميزة البساطة، غير أنه من الواضح أن لها عيوبًا أيضًا؛ أولها: أن المرضى المختلفين يتباينون من ناحية حساسية كل منهم للآثار الجانبية المحتملة المحددة للجرعة؛ فإذا تضمنت التجربة عددًا كبيرًا من المرضى المعرضين

للمعاناة من الآثار الجانبية، فإن أقصى جرعة مُقدرَة يمكن تحملها ستكون منخفضة للغاية، والعكس صحيح. ثانيًا: لا يُشترَط استخدام جميع العقاقير بأقصى جرعة يمكن تحملها؛ على سبيل المثال: العقار الذي يوقف عمل مستقبل الهرمون يجب عدم منحه للمرضى إلا بكمية تكفي لإيقاف عمل المستقبل المستهدف. وأي مقدار إضافي من العقار يفوق هذا المستوى لا يعني سوى إضافة مزيد من السمية دون جني أي منفعة؛ إذًا في حالة إجراء تجارب على عقاقير من هذا النوع، من المهم تحديد نقطة النهاية اللازمة لتفادي تعريض المشاركين في التجربة للآثار غير الضرورية للعقار.

تتعلق المشكلة الرئيسية في تجارب المرحلة الأولى باحتياجات المريض؛ ففي الغالب تُجرَى هذه الدراسات على مرضى استنفدوا جميع الخيارات العلاجية التقليدية، ومن الواضح أنهم بلغوا مرحلة اليأس من وجود أي علاجات ناجعة أخرى. وتجربة المرحلة الأولى بطبيعتها تقدم في الغالب عقارًا بمقدار يقل عن النطاق العلاجي الملائم، ومن ثم تكون الفرصة ضئيلة لتحقيق منفعة منه. وعلاوة على ذلك، فإن عددًا لا يقل عن مريضين من آخر ستة مرضى ستجرى عليهم الدراسة سوف يتلقون جرعة عالية جدًّا، ويتعرضون من ثم لمستوى عالٍ من الآثار الجانبية. وأخيرًا؛ فإن معظم العقاقير التي تدخل المرحلة الأولى من التجارب سيتبين في حقيقة الأمر أنها ذات قيمة علاجية ضئيلة نتيجة لظهور مشاكل لم تكن متوقعة تعوق تقديم جرعة كافية من العقار للمريض، أو لافتقار العقار للفعالية تجاه أنواع السرطان المستهدفة. إذًا على مستوى أغلب المرضى، يحتاج دخول تجارب المرحلة الأولى إلى أن ينظر إليه باعتباره عملًا إيثاريًّا، ويخوض الكثير من المرضى هذه التجارب بالفعل ولسان حالهم يقول عبارات من قبيل: «حسنًا، إذا كان هذا سيفيد أناسًا من بعدي، فهو يستحق العناء.» ومع ذلك، فإن على لجان الأخلاقيات والأطباء أن يحرصوا على وقاية المرضى سريعي التأثر واليائسين من أي ضرر يمكن أن يلحق بهم جراء هذه التجارب.

(٤-٢) المرحلة الثانية

إذا أبلى مركب ما بلاءً حسنًا في المرحلة الأولى، أو بعبارة أخرى، كانت آثاره الجانبية مقبولة ويمكن معالجتها، مع ظهور دليل ما على وجود تأثير إيجابي على السرطان، فسيلي ذلك تجربة المرحلة الثانية، والهدف من دراسات المرحلة الثانية هو بحث مسألة فعالية الدواء بمزيد من التفصيل. فيُختبَر العقار بالجرعة المثالية له التي حُدِّدت في

المرحلة الأولى لدى مجموعة من المرضى الذين أوضح تقييمهم أنه من المحتمل أن يستفيدوا من العقار. ومن الواضح أن هذا يختلف عن المرحلة الأولى؛ فخطر تقديم جرعة أقل أو أعلى من اللازم يتضاءل كثيرًا، إلا أنه يظل موجودًا؛ نتيجة للعيوب التي تتصف بها آليات تحديد الجرعات في المرحلة الأولى التي شرحناها فيما سبق. علاوة على ذلك، نظرًا لاختيار المرضى على أساس المنفعة المحتملة، يكون معدل الخطر/الفائدة للمشاركين أفضل كثيرًا. وعادةً، يدخل عدد يصل إلى ٤٠ أو ٥٠ مريضًا تجارب المرحلة الثانية، وتكون نقاط النهاية هي الفعالية — وبالطبع الأمان — في نطاق أكثر تحديدًا من عدد المرضى، الذي يكون عادةً أكثر لياقة صحيًّا.

يمثل تعريف الفعالية مشكلة كبيرة. بوجه عام، تُعرَّف المركبات التي تتسبب في انكماش الورم بأنها مواد فعالة، وأدى ذلك إلى ابتكار أساليب موحدة لتحديد مقدار الانكماش الذي يشكل استجابة جديرة باعتبار الدواء فعالًا. وأكثر الطرق شيوعًا في الاستخدام نظام RECIST (حروف أولى لعبارة بالإنجليزية معناها «معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصماء»)، وهو النظام الذي نُشِر لأول مرة عام ٢٠٠٠ وحُدِّث في يناير ٢٠٠٩. وتُصنَّف استجابات المرض تصنيفًا عامًّا على هذا النحو:

- استجابة كاملة: اختفاء جميع علامات المرض القابلة للتقييم.
- استجابة جزئية: انكماش المقدار المحدد سلفًا من أي علامات مرضية قابلة للتقييم.
- المرض الثابت: تغير غير كافٍ لإدراجه ضمن فئة أخرى.
- المرض المستفحل: ازدياد سوء الحالة المرضية بمقدار محدد سلفًا أو ظهور ترسبات سرطانية جديدة.

والمبدأ الأساسي لنظام التقييم هنا بسيط، أما التطبيق العملي فهو معقد. وكما هو الحال في أمور كثيرة، تكمن المشكلات في التفاصيل. وفيما يأتي قائمة بالمسائل الخادعة (على سبيل المثال لا الحصر) لتوضيح الصعوبات:

- كم يبلغ الحجم الذي من المفترض أن ينمو إليه الورم حتى نحسبه استفحالًا؟
- كم حجم الانكماش الذي يُعَد استجابة للعلاج؟
- ماذا لو انكمشت بعض الكتل ولم تنكمش أخرى؟
- متى ينبغي إجراء قياسات الاستجابة (مبكرًا جدًّا، وهنا قد يكون التقرير غير مكتمل، أم متأخرًا جدًّا، وهنا قد يكون المريض قد بدأ في الانتكاس)؟

- كيف تُقيَّم ترسبات الأورام في أنسجة، مثل العظام أو غشاء الجَنْب (البطانة المحيطة بالرئة)، حيث لا توجد كتلة مستقلة بذاتها يمكن قياسها؟

تمثل النقطة الأخيرة الموضحة فيما سبق مشكلة خاصة بأمراض بعينها مثل سرطان البروستاتا الذي يؤثر على العظام في الأساس. من ثم، ومع أن الاستجابة للعلاج تظل اختبارًا مهمًّا لنشاط العقار، فثمة مجموعة ثانية من الإجراءات المبنية على طول الفترة التي يستغرقها المريض لتبدأ حالته تسوء — ويُطلَق عليها «الوقت المُستغرَق للاستفحال» — بدأ استخدامها في الازدياد. وبرهنت هذه الإجراءات على أهميتها تحديدًا مع العلاجات الجديدة الجزيئية الموجهة في أمراض مثل سرطان الكلى. ففي هذا المرض، كثيرًا ما تنكمش الأورام الكبيرة ولكن بنسبة أقل من معايير «تقييم الاستجابة في الأورام الصماء» المعهودة. وعند استعراض الفحوصات التي أجريت على هؤلاء المرضى، اتضح أن مظهر الأورام قد تغير؛ إذ بدا مركز الورم أقل «نشاطًا» من ذي قبل، وتأكد ذلك عند فحص الأورام بعد استئصالها؛ فعُثِر على نسيج ميت في مركزها. وبالتوازي مع هذا، تحسنت في الغالب الأعراض المرتبطة بالورم. يصير إذًا المرض طويل المدى «المستقر» عند هؤلاء المرضى نتيجة تستحق بشدة السعي إليها؛ لذا يُستخدَم كثيرًا تحسن الفترة التي يستغرقها المرض ليستفحل كوسيلة لتقييم نشاط مركب ما. وأخيرًا، بالطبع، يمكن تقييم المركبات من ناحية تأثيرها على إجمالي فترات البقاء على قيد الحياة، وهذا الأسلوب لا يُستخدَم كثيرًا في المرحلة الثانية باعتباره النتيجة الرئيسية المرجوة، وذلك لأسباب متنوعة؛ أهمها الوقت. فالهدف في هذه التجارب هو أن نعرف في أسرع وقت ممكن المركبات التي سننتقل بها إلى المرحلة الثالثة المتمثلة في تجارب الحصول على التراخيص.

(٢-٥) تجارب المرحلة الثالثة

إذا أظهر مركب ما نشاطًا مشجعًا في المرحلة الثانية — بالإضافة إلى نسبة مقبولة من السمية — فإنه ينتقل بعد ذلك إلى المرحلة الثالثة من التجارب التي يُقارَن فيها المركب بالمعيار الحالي للرعاية. وعندما يكون المركب عقارًا حديثًا، فيتضمن هذا بوجه عام مناقشة الشركة المنتجة له للتجربة مع السلطات المنظمة لهذا الشأن، مثل الوكالة التنظيمية للأدوية والرعاية الصحية بالمملكة المتحدة، والوكالة الأوروبية للأدوية، وهيئة الغذاء والدواء الأمريكية. ويكون لهذه الجهات رأي فيما يتعلق بالعلاج المُقارِن، وأيضًا

النتيجة المطلوبة ليُمنَح العقار الترخيص. وقد يكون العلاج المُقارِن عقارًا أو مجموعة من العقاقير موجودة بالفعل، أو ربما يكون ما يمكن تسميته «أفضل رعاية داعمة». وهذا الخيار الأخير يُتبَع عندما لا يوجد علاج قياسي واضح تمامًا؛ فيتلقى المرضى أي علاجات مخففة للأعراض يراها الطبيب ملائمة.

إن السمة المميزة لتجارب المرحلة الثالثة هي أن المرضى يُوَزَّعون عشوائيًّا على الخيارات العلاجية، وهذا يضمن التوزيع المتساوي للمرضى على مختلف أفرع التجربة، ويقلل قدر المستطاع من خطر الاختلافات في النتائج بسبب تركيز أعداد من المرضى يُتنبَّأ لهم بتحسن حالتهم أو سوئها في أحد أفرع التجربة دون الأخرى. ومع أن لهذا التصميم منطقًا علميًّا جيدًا، ويعد الوسيلة المثلى للتقييم، فهو — كما هو الحال دومًا — لا يخلو من العيوب.

يتمثل أول هذه العيوب وأوضحها في أنه عندما يكون الفرع المرجعي بالتجربة «أفضل رعاية داعمة»، أو ما هو أسوأ — عقار وهمي — يُظهِر المرضى نفورًا غير مفهوم. ومن الواضح أن الأمر يحتاج إلى شرح ودعم متأنٍّ، وبخاصة لإيضاح مسألة أنه إذا لم يوجد بديل آخر مُبرهَن على فعاليته، فإن العلاج خارج التجربة لن يكون مختلفًا عن الفرع المرجعي. لكن في الغالب، لا تقارن تجارب المرحلة الثالثة بين العقار الجديد وعقار وهمي، وإنما تقارنه بالعلاج الراهن المُتعارَف عليه. وهذا بوجه عام أيسر كثيرًا في مناقشته في مجال الطب السريري، حيث يتلقى الجميع العلاج، وربما يكون العقار الجديد أقل جودة من القديم، وهو الأمر الذي لا نعلمه إلا بعد إجراء التجربة. وإن كان العلاج المرجعي عقارًا وهميًّا، فهذا ليس معناه بأي حال أن العقار الجديد سيكون من المؤكد هو الأفضل؛ فثمة أمثلة كثيرة على تجارب لم يكن فيها العقار الخاضع للتجربة أفضل من العقار الوهمي بأي شكل من الأشكال، بل كان في بعض الأحيان أسوأ؛ إذ جمع بين السمية وعدم الفعالية.

ثانيًا: إن معظم العقاقير الجديدة لا تكون أفضل من العقاقير القديمة إلا بقدر طفيف، ومن ثم فإن الفروق المحتملة بين فرعي التجربة تكون ضئيلة، ومن أجل اكتشاف هذه الفروق الطفيفة، يكون من الضروري استخدام عينات كبيرة الحجم من أجل ضمان الثقة الإحصائية في النتائج. والإحصاء علم يتعرض كثيرًا للسخرية والتشهير وسوء الفهم؛ لهذا من المفيد توضيح السبب الذي يجعل من الضروري استخدام عينة كبيرة الحجم، لنفرض مثلًا أننا نرغب في تقييم ما إذا كانت عملة ما مُستخدَمة في إجراء

قرعة متوازنة أم أنها منحازة نحو أحد وجهيها. إذا ألقينا العملة مرة واحدة، فإننا نحصل إما على «صورة» أو «كتابة» (متجاهلين احتمال أن تقف العملة على حافتها!)، وإذا ألقينا بالعملة مرة أخرى وسقطت على نفس الوجه، فإن النسبة بذلك تكون (مثلًا) ١٠٠٪ للكتابة، و٠٪ للصورة. ومع ذلك، فلن يقول أحد إن هذه العملة منحازة في ظل هذا الحجم من العينة. لنفترض الآن أننا واصلنا تجربتنا وقذفنا بالعملة لإجراء القرعة عشر مرات متتالية — فجاءت النتيجة ٦ مرات كتابة و٤ مرات صورة، فهل نكون واثقين عندئذ من أن العملة منحازة؟ ربما لا. ولكن إذا أجرينا القرعة ١٠٠ مرة، فجاءت النتيجة ٦٠ مرة كتابة و٤٠ مرة صورة، أو ألف مرة، فجاءت النتيجة ٦٠٠ مرة كتابة و٤٠٠ مرة صورة، حينئذٍ، تتزايد ثقتنا في أن العملة منحازة. لكن العكس أكثر صعوبة: إذا جاءت النتيجة مثلًا ٥٠١ مقابل ٤٩٩، فهل يمكننا القول إن العملة منحازة؟ مرة أخرى نقول: ربما لا، ولكن ماذا لو جاءت النتيجة ٥١٠ مقابل ٤٩٠؟ أو ٥٢٠ مقابل ٤٨٠؟ فما مقدار التماثل بين الرقمين الذي يشير إلى أن الفارق جاء على الأرجح بالصدفة وليس نتيجة لعملة منحازة؟ الفارق الكبير نفسه — مثل ٦٠٠ مقابل ٤٠٠ — من الممكن أن يحدث بالصدفة باستخدام عملة غير منحازة، غير أن هذا الاحتمال مُستبعَد للغاية. إذًا؛ تمثل خطة الإحصائيات المُعدَّة لتجربة ما عنصرًا رئيسيًّا، وهي التي تحدد عدد المرضى الذين يتطلبهم الأمر من أجل الكشف على نحو موثوق فيه عن أقل فارق يمكن اعتباره مهمًّا من الناحية السريرية قبل بدء التجربة. وفي حالة الاختبار التجريبي لعقار جديد لعلاج سرطان في مرحلته المتقدمة، يكون المعيار هو التحسين المتوسط لفترة البقاء على قيد الحياة التي لا تقل عن ثلاثة شهور. وكما هو الحال مع القرعة باستخدام العملة، من الممكن أن يأتي هذا بالصدفة. لذا، على إخصائي الإحصاء بالتجربة أن يحسب عدد المرضى اللازم لبيان (أو استبعاد) هذا الفارق على نحو موثوق فيه؛ يُعرَف هذا عادةً (وهو تعريف جزافي إلى حد بعيد) بأنه نتيجة تصادفية تظهر بمعدل أقل من مرة واحدة كل عشرين مرة.

في أغلب التجارب الحديثة، توجد لجنة (تسمى عادةً اللجنة المستقلة لمراقبة البيانات، أو لجنة مراقبة الأمان والبيانات) يكون الهدف منها هو المراقبة المستقلة للنتائج أثناء ظهورها. وتتشكل هذه اللجنة في المقام الأول لحماية المرضى، ففي حال وجود مشكلات غير متوقعة تتعلق بالسمية — على سبيل المثال — قد تُوقَف التجربة مبكرًا. وفي مرحلة لاحقة من التجربة، يمكن للجنة المستقلة لمراقبة البيانات أن توقف الدراسة إذا تحققت نقاط النهاية المحددة سلفًا مبكرًا.

يسمح هذا بنشر البيانات مبكرًا، فضلًا عن تمكين المرضى الآخرين من الحصول على العقار في وقت مبكر. وعلى العكس، يمكن للجنة المستقلة لمراقبة البيانات أيضًا أن تقرر أن التجربة لا يمكن لها أبدًا أن توضح فروقًا كبيرة، وتوقف التجربة مبكرًا على أساس عدم جدواها.

نقاط النهاية في التجارب مثيرة للجدل؛ فالتجارب باهظة التكاليف، وتزيد غالبًا تكلفة التجربة الواحدة عن ١٠٠ مليون دولار. ومن ثم؛ فإن شركات الأدوية تريدها صغيرة وسريعة قدر الإمكان. وعلى النقيض من ذلك، يرغب منظمو هذه التجارب في الحصول على نتائج تتصف بأعظم مصداقية ممكنة؛ ومن ثم يشترطون فترات متابعة أطول أو أحجام عينات أكبر، والمجتمع بوجه عام يقع بين هذا وذاك؛ فجميعنا نرغب في أدوية أفضل، وإذا أصبنا بالسرطان، فإننا نريدها الآن، وبالقدر نفسه، نريدها أدوية آمنة. أيضًا، كلما كانت التجربة أكبر واستغرقت مدة أطول، زاد حجم ما ستتقاضاه شركة الأدوية مقابل العقار لتستعيد ما تكبدته من نفقات التطوير المرتفعة، انظر الفصل الخامس للاطلاع على مناقشة أكثر تفصيلًا لهذه المسألة. ومع ازدياد ميزانيات الصحة، تتزايد أيضًا الضغوط للحد من ارتفاع تكاليف العقاقير؛ ما يوفر العقاقير الجديدة التي تتزايد صعوبة الحصول عليها لدى مرضى السرطان في البلدان الأكثر فقرًا. وكمَخرج من هذه الضغوط المتضاربة، يتزايد سعي الباحثين يومًا بعد يوم للوصول إلى ما يسمى بنقاط النهاية «البديلة». والهدف هنا هو انتقاء نقطة نهاية مبكرة تتنبأ بدقة بالنتيجة النهائية للتجربة. ويعد معدل الاستجابة في تجارب المرحلة الثانية مثالًا لنقطة النهاية البديلة المستخدمة في انتقاء عقار لدراسة المرحلة الثالثة. والمشكلة هي أن الارتباط بين معدل الاستجابة ونوع نقاط النهاية الذي يشترطه المنظمون — مثل تحسن فترة البقاء على قيد الحياة — لا يكفي للسماح بمعدل استجابة مرتفع في المرحلة الثانية ليؤدي مباشرةً إلى الحصول على ترخيص، وينطبق الأمر ذاته بوجه عام على المقارنات بين معدلات الاستجابة في التجارب العشوائية.

للابتعاد عن الاستعانة بالمقارنات القائمة على طول فترة البقاء على قيد الحياة — التي من الواضح أنها تستغرق وقتًا طويلًا — ينبغي على الباحثين توضيح أن مقياسًا مبكرًا قليلًا يمكنه التنبؤ على نحو موثوق فيه بالنتيجة النهائية. ومن الأمثلة على هذه المقاييس «الوقت المُستغرَق للاستفحال» الذي ذكرناه من قبل. وهو الوقت الذي يستغرقه الورم حتى ينمو أو ينتشر بمقادير محددة سلفًا. ويُستخدَم عادةً كنقطة نهاية مسجلة

للتجربة في سرطان الثدي في مرحلته المبكرة. وفي بعض الظروف المرضية — على سبيل المثال — اختبار المستضد البروستاتي النوعي في حالة سرطان البروستاتا، تكون الدلالة المرجحة للإصابة بالمرض غير جديرة بالثقة، وتظل العقاقير المستخدمة في علاج سرطان البروستاتا مكبلة بحاجتها إلى إظهار تحسن في طول فترة البقاء على قيد الحياة حتى تحصل على ترخيص. وفي سرطان البروستاتا، تعمل الدراسات حاليًّا على تقييم أسلوب جديد للاستجابة يحسب عدد خلايا الورم التي يحملها مجرى الدم، وتكون هذه الخلايا موجودة عادةً بأعداد ضئيلة؛ إذ يبلغ المستوى الرئيسي الأقصى في هذا الشأن نحو ٥ في كل ٧٫٥ ملليلتر من الدم، وهو عدد بالغ الصغر وأشبه بالبحث عن إبرة في كوم من القش مكون من ملايين من خلايا الدم. وإذا ثبتت صلاحية هذا الاختبار، فسيمكنه أن يعجل على نحو كبير من خطى تطوير عقاقير السرطان لأمراض كسرطان البروستاتا المتعثرة تجاربه حاليًّا بسبب نقاط النهاية المتمثلة في طول فترة البقاء على قيد الحياة بوجه عام. ولما كانت التجارب الأقصر مدى أقل تكلفة، ففي استطاعتها أيضًا أن تخفض سعر العقار عند حصوله على الترخيص.

(٣) مقارنات بين أنواع العلاج الحالية

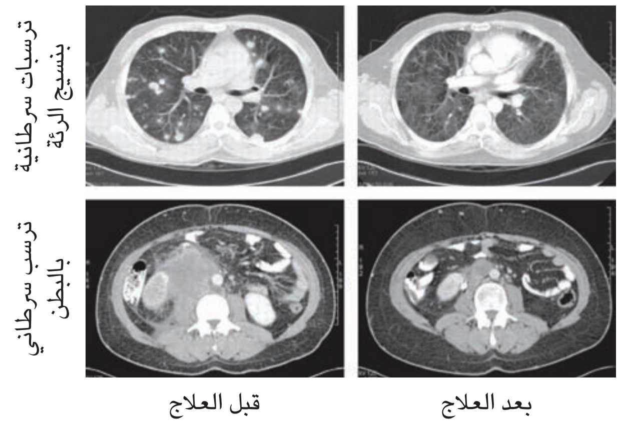
يمكن بوجه عام مواءمة مخطط المراحل الثلاث الموضح فيما سبق مع أي تقنية أو تركيب دوائي جديد، غير أن اشتراطات ذلك تختلف من بلد لآخر. والتجارب التي تقارن بين الأدوية المتوفرة بالفعل في تراكيب جديدة تجريها غالبًا منظمات أكاديمية، مثل مؤسسة أبحاث السرطان بالمملكة المتحدة أو المعهد الأمريكي القومي للسرطان. واستخدام النموذج الذي شرحناه آنفًا يعطي نتائج ذات مصداقية يمكنها أن تؤثر على الممارسة العملية، وتمثل المعيار الأمثل لممارسة الطب المتقدم بوجه عام. لكن هذا النظام يصير أقل وضوحًا بكثير في حالة التقنيات الجراحية، وأجهزة العلاج الإشعاعي، وغيرها من الأجهزة الأخرى، والمؤشرات الحيوية؛ على سبيل المثال: التقنيات الحديثة — مثل الجراحة الروبوتية — تدخل كتحسينات إضافية، وتُعامَل هذه «التحسينات» على أنها بديهية، في حين أن الحقيقة خلاف ذلك؛ فمثلًا عند مقارنة الجراحة المفتوحة بالجراحة بمعاونة الروبوت: طرق الوصول داخل الجسم مختلفة في الحالتين، كما يختفي الاتصال باللمس بين يدي الجراح والأنسجة في الجراحة بمعاونة الروبوت، وقد تشكل السيطرة على النزيف أو المضاعفات — مثل ثقب الأمعاء — مخاطر متنوعة، وهذا قد يتطلب

التحول من عملية بمعاونة الروبوت إلى جراحة مفتوحة تقليدية، والزمن المُستغرَق في غرفة العمليات قد يكون أطول عندما يكون الجراحون لا يزالون في مرحلة التدريب، وهكذا. من المفهوم تمامًا أن كلًّا من هذه العوامل قد يؤثر تأثيرًا جذريًّا على النتائج، وبالإضافة إلى ما سبق، هناك مسألة التكلفة الهائلة؛ فتكلفة الروبوت الجراحي تفوق المليون جنيه استرليني، فضلًا عن مبلغ آخر يتراوح ما بين ١٠٠ ألف و١٥٠ ألف جنيه هي تكاليف التشغيل السنوية، وحتى إذا كانت النتائج أفضل، فكم يساوي الخروج مبكرًا من المستشفى مثلًا؟

ربما يتوقع البعض أن إدخال تقنية كهذه — على سبيل المثال لاستئصال البروستاتا — يتطلب نوعًا من التجارب كالتي يشترط إجراؤها لعقار جديد لعلاج سرطان البروستاتا، مع تحقيق نتائج إما مكافئة أو أفضل، لكن مثل هذه التجارب لم تجر مطلقًا، وإن كانت الروبوتات الجراحية تعمل في أكبر المراكز الجراحية في جميع أنحاء العالم، وبخاصة في الولايات المتحدة، فلماذا إذًا هذه التفرقة الهائلة؟ جوهر الأمر أن الأجهزة الجديدة ليس عليها سوى أن تظهر الأمان والملاءمة لأداء الغرض الذي صُمِّمت من أجله. وحينما تكون التغيرات ضئيلة وتراكمية بحق، فمن الواضح أن إجراء تجربة ضخمة لبيان تفوق مبضع جديد بدرجة طفيفة على ما سبقه يكون على الأرجح غير عملي وربما بلا معنى. وعند مرحلة ما، تتوقف التغيرات عن كونها تراكمية، وتبدو لي الروبوتات الجراحية مثالًا جيدًا على ذلك، ومع ذلك فهي لا تزال تُعامَل كما لو كانت مبضعًا أفضل قليلًا فحسب. في الولايات المتحدة على وجه الخصوص، صار شراء روبوت جراحي جزءًا أساسيًّا من تسويق مستشفى ما — فهو قطعة مميزة من تجهيزاتها — فما من مؤسسة تتطلع للتفوق يمكنها الاستغناء عن امتلاك واحد من هذه الروبوتات. من المحتمل أن يصير الصراع بشأن هذه المسألة أكثر أهمية يومًا بعد يوم في ظل نضال نظم الرعاية الصحية مع النفقات الآخذة في الارتفاع، فمن المفهوم بالطبع أن التقنيات الحديثة يمكنها بالفعل توفير النفقات. ومع التمسك بالروبوتات، ليس من المستبعد أن تؤتي منحنيات التعلم الأقصَر المزعومة، ومدة الإقامة الأقصَر بالمستشفيات، ومعدلات المضاعفات المنخفضة، بثمارها، وتعيد سداد رأس المال ونفقات التشغيل، غير أنه في الوقت الحالي نحن ببساطة لا نعلم مدى صحة ذلك.

ينطبق جدل مشابه على اختبارات مثل التصوير بالأشعة وغيرها من الفحوصات التشخيصية. ومرة أخرى، لا توجد حاجة لإجراء أبحاث تسعى لإثبات ما هو جلي، فمن

المؤكد أن الأشعة التي تعطينا صورة أوضح أفضل من تلك التي تعطينا صورة مشوشة! لكن عندما ننظر للأمر عن كَثَب، تصبح الأمور أكثر خداعًا؛ فعلى سبيل المثال: من بين الموجهات الرئيسية لعملية اتخاذ القرار معرفة هل السرطان انتشر إلى عضو معين أم لا، وبوجه عام إذا بدت أشعة ما غير طبيعية في منطقة معينة معروف أنها عرضة للخطر، فمن المحتمل أن يعبر هذا عن وجود مرض ما. لكن العكس ليس صحيحًا؛ فالأشعة السلبية قد تعني أن النتيجة سلبية أو أن المرض أدنى من الحد اللازم لاكتشافه. ويوضح هذا الأمر مثال الأشعة الافتراضي على الكبد الذي قدمناه في الفصل الثالث. ومثال جيد على هذا النوع من المشاكل هو اكتشاف سرطان بالعقد اللمفاوية. لمَّا كانت العقد اللمفاوية بِنى طبيعية والسرطان بها له كثافة مماثلة للنسيج السليم (ومن ثم يظهر في الأشعة أيضًا)، فإن الأشعة لن يمكنها أن تخبرنا إلا بأن أبعاد العقد طبيعية أو غير طبيعية، ويكون عادةً أقصى حجم للعقدة حوالي ٥ ملليمترات؛ ومن ثم إذا حل ترسب سرطاني حجمه ٤ ملليمترات محل كتلة العقدة فستبدو «طبيعية».



شكل ٤-١: أمثلة على استجابات الأورام لعمليات المسح الإشعاعي.[1]

لنفترض أن اختبارًا تصويريًّا قد ابتُكِر ويمكنه أن يحقق نتيجة أفضل في الكشف عن وجود مرض بالعقد، فكيف يجب تقييمه؟ إن اختبارًا كهذا يقع ضمن نفس فئة

المسارات التنظيمية التي تندرج تحتها الأجهزة الجراحية؛ فنحن في حاجة لبيان درجة أمانه وملاءمته للغرض. والأمان عنصر صريح ومباشر — فمسار المرحلة ١ / ٢ يؤدي مهمته على ما يرام، ولكن كيف نثبت «ملاءمته للغرض»؟ الإجابة هنا تكمن في شكل ما من أشكال التجارب السريرية، غير أن مسألة نقاط النهاية مخادعة للغاية، فكم عدد العقد اللمفاوية السليمة التي بها أورام صغيرة الحجم ونحتاج لاكتشافها حتى تكون التقنية جديرة بالتطبيق؟ وكم عدد العقد المسموح بعدم اكتشافها؟ وكيف نقيم المعدلات الموجبة والسالبة «الصحيحة»؟ وهل علينا أن ننتقل إلى نتائج سريرية أوسع نطاقًا بدلًا من حساب عدد العقد اللمفاوية؟ على سبيل المثال: هل تطبيق الاختبار سيؤدي إلى نتائج سريرية أفضل، مثل إطالة فترات البقاء على قيد الحياة، مقارنة بالأسلوب المعهود للتعامل مع حالة المريض؟

كل هذه قضايا بالغة الصعوبة عند تطبيقها على تقنية التصوير بالأشعة عندما تكون تكاليف شراء أجهزة تصوير حديثة باهظة للغاية، حتى في حالة التقنيات التي تحسن قدرات أجهزة التصوير الحالية — مثل عقاقير وسط التباين الحديثة — تكون هذه المسائل في صميم الموضوع، ولا يوجد مسار واحد متبع في جميع أرجاء العالم.

ثمة حجج مماثلة تنطبق على الاختبارات التشخيصية. ومرة أخرى، للوهلة الأولى قد تبدو المشكلة بسيطة؛ فإذا أجرينا اختبار دم مرتبطًا بالسرطان، يجب علينا استخدامه كجزء من الأساس الذي تقوم عليه قراراتنا الطبية. لكن إذا تفحصنا المراجع، لوجدنا العديد من الأمثلة على اختبارات ترتبط بوجود المرض أو غيابه، غير أن القليل منها للغاية يستخدم بالفعل سريريًّا، فلماذا يحدث ذلك؟ الإجابة الرئيسية على هذا السؤال هي أن الاختبار عليه أن يقدم معلومات إضافية تزيد على ما نعلمه بالفعل؛ على سبيل المثال: توجد مجموعة كبيرة من اختبارات تحليل البول التي ترتبط بوجود سرطان المثانة، غير أنه لا يُستخدم أي منها في المملكة المتحدة، والمرضى المشتبه في إصابتهم بسرطان المثانة يضطرون إلى إجراء عملية فحص بالمنظار للمثانة لتأكيد التشخيص. وتحاليل البول المتوفرة لا يُعتمد عليها بقدر كافٍ لإعفاء المرضى من اللجوء إلى منظار المثانة. وعندما تُفحَص المثانة، إذا شوهد ورم، فسيحتاج الأمر للاختزاع. ومرة أخرى، لا تكفي الاختبارات لتفادي الحاجة لأخذ خزعة، علاوة على ذلك تمثل الخزعة الاستئصالية جزءًا من العلاج، ومن ثم مهما كانت جودة الاختبار، فإن المريض سيظل بحاجة إلى هذه العملية. فماذا عن التكهن بالمستقبل المرضيِّ؟ مرة أخرى نقول إن اختبار البول جيد،

لكنه ليس بجودة الدراسة المرضيَّة للورم المستأصل؛ إذًا هذه الاختبارات لن تضيف شيئًا. مع كل ما تقدم، فإن الاختبار الصحيح للإجراء التشخيصي هو تأثيره على النتائج؛ أي هل في استطاعة الاختبار أن يعفي المريض من إجراءات باضعة أو أن يتنبأ بأفضل خيار من مجموعة الخيارات العلاجية؟ يتطلب هذا تجارب على نطاق واسع مشابهة لتلك التي يشترط إجراؤها على العقار ليحصل على ترخيص، وهذا هو السبب وراء ندرة الاختبارات الراسخة أو المؤشرات المستخدمة في الطب السريري للمساعدة في اتخاذ القرارات.

توجد أمثلة على مؤشرات ترتبط ارتباطًا وثيقًا بالمرض، ويمكن استخدامها في التنبؤ بالأحداث المرضيَّة قبل ظهور أعراض سريرية أو تغيرات واضحة في صور الأشعة. من الأمثلة على هذه المؤشرات «المستضد البروستاتي النوعي» في حالة سرطان البروستاتا، و«مستضد السرطان ١٢٥» في سرطان المبيض، و«ألفا فيتو بروتين» و«هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية» في سرطان الخصية. بل عند وجود مؤشرات قوية أيضًا، فإنها لا تحل بالضرورة محل وسائل التقييم السريرية الأخرى؛ على سبيل المثال: مع أن التغيرات في المستضد البروستاتي النوعي تعكس بقدر كبير التغيرات في حالة المرض، فإن بعض العلاجات التي تؤثر على النتائج السريرية (من الأمثلة الجيدة على ذلك العقاقير التي تزيد من صلابة العظام المسماة البايفوسفونيت) لها تأثير بسيط للغاية على مستويات المستضد البروستاتي النوعي بالرغم من معاونتها في الوقاية من تلف العظام بفعل السرطان. بل إن ما يدهشنا أكثر أن دراسة كبيرة أجريت حديثًا على سرطان المبيض واستخدام المؤشرات خرجت بنتائج منافية تمامًا للبديهة. فارتفاع مستوى مستضد السرطان ١٢٥ في الدم يتنبأ بدقة بالانتكاس السريري. ويمكن للمرء أن يتوقع أن علاج الانتكاسة مبكرًا سيكون أفضل من الانتظار إلى أن تظهر الأعراض. وقارنت الدراسة بين سياسة العلاج القائمة على المؤشرات (أي علاج الانتكاسة الذي يبدأ بارتفاع مستويات المؤشرات) والعلاج القائم على الأعراض السريرية. وشارك في الدراسة عدد مجمله ١٥٠٠ سيدة، ولم يؤدِّ تقديم العلاج المبكر لمن خضعن لرقابة أكثر تركيزًا إلى أي تأثير على فترات البقاء على قيد الحياة. والأمر الأكثر إثارة للدهشة أن جودة الحياة ومستويات القلق كانت أفضل لدى السيدات اللاتي قُدِّم لهن العلاج بعد ظهور الأعراض السريرية؛ فالرقابة المشددة وتقديم العلاج المبكر إذًا نتيجتهما متدنية في واقع الأمر.

ثمة تركيز هائل في الوقت الراهن ينصبُّ على العلاج المُخصَّص؛ أي تحديد مؤشرات معينة تتيح تهيئة العلاج لكل فرد على حدة، وتوجد طرق عديدة يمكن بها تحديد سمات

الأورام؛ إما من خلال طفرات الدي إن إيه بها، أو أنماطها في التعبير عن البروتين، أو معرفة أنشطة الإنزيمات المختلفة. غير أنه مع السهولة النسبية للتعرف على الأنماط التي ترتبط بالنتائج المختلفة، من الواضح من واقع المناقشة السابقة أن هذا لن يكون كافيًا للسماح بتعديل العلاج، وسيتطلب إثبات القيمة السريرية له إجراء تجارب سريرية تعقد مقارنةً بين السياسة القائمة على المؤشرات المرشحة والرعاية التقليدية. ومثلما يوضح مثال سرطان المبيض السابق، فإن وجود مؤشر جيد لا يضمن تحقيق النتيجة المرجوة، وربما تبرز مشكلة أخرى؛ ألا وهي أعداد المؤشرات المرشحة التي تظهر؛ إذ إنها قد تتجاوز قدرة فرق الأبحاث في إجراء التجارب، ربما بعدة أضعاف. هذا فضلًا عن أن المؤشرات تحول المرض فعليًّا من كيان متجانس إلى عدة كيانات فرعية متفرقة. ولما كانت التجارب الجيدة تحتاج إلى أعداد كبيرة، فإن هذا يزيد من صعوبة إجراء التجارب، فالمرض يصبح أكثر ندرة فعليًّا، يتضح ذلك في التغيرات التي طرأت حديثًا على سرطان الكلى؛ فقد وُصِفت عدة أنواع مرضيَّة منه منذ فترة، لكن هذا لم يُحدِث أي اختلاف في خيارات العلاج إلى أن ابْتُكِر أسلوب الجزيئات الصغيرة الموجهة. وكما ناقشنا من قبل، فإن الاضطرابات في سرطان الكلى ذي الخلايا الصافية (حوالي ٧٠٪ من إجمالي الحالات) تؤدي إلى اتباع علاجات جديدة، ماذا إذًا عن باقي الحالات البالغة نسبتها ٣٠٪؟ توجد أنواع أخرى فرعية مختلفة تشكل هذه النسبة البالغة ٣٠٪، ومن ثم فإن التجارب صارت الآن صعبة؛ إذ إن كلًّا منها صار في حقيقة الأمر غير شائع. ونتيجة لذلك، لا نعلم حقيقةً كيفية التعامل مع هذه المجموعات الفرعية. هذه الأمراض المسماة بالأمراض «اليتيمة» ستصبح يومًا بعد يوم أكثر شيوعًا وإثارةً للجدل؛ لأن القليل فقط من البيانات المستقاة من التجارب سيمكن استخدامها للتوصل إلى علاجات، وسيكون من الصعب إجراء التجارب نتيجة للافتقار للأعداد الكافية من المرضى.

(٤) النتائج

ستشهد السنوات المقبلة العديد من التطورات المثيرة في عقاقير السرطان الحديثة، والمؤشرات الحيوية الجديدة، والتكنولوجيا المستقبلية المثيرة مثل الروبوتات الجراحية. وكيفية تضمين هذه التطورات في تطبيقاتنا العملية تتوقف بقدر كبير على الأبحاث السريرية التي تشكل أساس استخدامها. غير أن الاتجاه عند تقديم التقنيات الحديثة تحديدًا سيكون من خلال التسويق لا عن طريق التجارب. ويومًا بعد يوم، سيصبح

أسلوب منح التراخيص لهذه الأجهزة وتنظيمها وتمويلها مشكلة تتفاقم مع تعرض ميزانيات الرعاية الصحية للضغوط بتزايد أعداد كبار السن في المجتمع ونحن على مشارف مواجهة ديون هائلة جراء أزمة الائتمان.

هوامش

الفصل الخامس

اقتصاديات رعاية مرضى السرطان

تناولت الفصول السابقة الطبيعة بالغة التعقيد التي تتصف بها رعاية مرضى السرطان حاليًّا، ومعدل التغير السريع في كل من التقنيات الطبية والعلاج بالعقاقير. والأساس الذي تقوم عليه هذه التغيرات هو الاستثمار الموسع في العلاجات الجديدة من جانب كل من الشركات المصنعة للعقاقير والأجهزة الطبية، حسبما أوضحنا في الفصل السابق. ومن الواضح أن العلاجات الجديدة يجب الدفع مقابلها، وتكلفتها بوجه عام أعلى من تكلفة التقنيات القديمة التي تحل محلها، غير أن لهذه القاعدة استثناءات؛ على سبيل المثال: العلاج الذي يحسِّن معدل الشفاء يمكنه تخفيض النفقات التالية في مسار العلاج التي تُنفَق على علاجات لاحقة، ومن ثم قد يؤدي إلى انخفاض نهائي في استخدام موارد الرعاية الصحية، ومن الواضح أن قياس هذه التغيرات المعتمد بعضها على بعض أمر معقد، ومن ثم تتركز الكثير من عمليات صنع القرار الاقتصادي في مجال الرعاية الصحية على التكلفة المباشرة لشراء التقنية الحديثة (وهي سهلة القياس) لا على التغيرات الثانوية التالية في مسار العلاج. وفي مجال رعاية مرضى السرطان، تكون هذه التكاليف مركزة على نحو أكبر قرب نهاية العمر، وتؤدي إلى معضلات محل نزاع في مسألة التمويل. ويتناول هذا الفصل في جزء منه كيفية تعامل نظم الرعاية الصحية المختلفة مع هذه المعضلات.

تؤثر الاقتصاديات أيضًا على رعاية مرضى السرطان على مستوى الاقتصاد الكلي أكثر مما تؤثر على تكلفة دواء ما وحده. وبوجه عام، تمتلك النظم الاقتصادية المتقدمة في العالم نظمًا شاملة للرعاية الصحية تغطي على نحو موسع القضايا الصحية من المهد إلى اللحد، وتتفاوت النظم المختلفة في إيجابياتها وسلبياتها، غير أن نقطة الاختلاف الرئيسية تكون بين الدول المتقدمة والدول الأقل تقدمًا؛ فمن الواضح أنه عندما تفتقر الدولة إلى

البنية التحتية الأساسية، فشراء عقار باهظ التكلفة لا يكون محل نقاش لدى معظم أفراد الشعب. ومن الممكن تقدير حجم هذه التأثيرات: يعرض الشكل ٥-١ التفاعل بين نصيب الفرد في إجمالي الناتج القومي والعمر المتوقع بالسنوات. وكما يمكن أن نرى، توجد بعض البلدان ذات دخل منخفض للغاية، وكما هو متوقع ينخفض فيها طول العمر المتوقع، لكنَّ ثمة دولًا أخرى يقل فيها نصيب الفرد من إجمالي الناتج القومي عن ألف دولار سنويًّا، غير أن متوسط العمر المتوقع بها يتجاوز ٦٥ عامًا. ومن هذه الدول مصر وترينيداد والصين. والسمات المشتركة التي تجمع بين هذه الدول وجود نظام صحة عامة متكامل، ورعاية جيدة للفترة المحيطة بالولادة. وعلى العكس من ذلك، توجد دول يزيد فيها نصيب الفرد من إجمالي الناتج القومي عن ألفي دولار ويقل طول العمر المتوقع عن ٦٠ عامًا. ويبدو أن المشكلة تكمن هنا في ارتفاع مستويات العدوى بفيروس نقص المناعة البشرية، وهكذا فإننا لو بحثنا الأمر من منظور واسع، فلن نجد غرابة في أن مقدار ثراء بلد ما سيؤثر على جودة الرعاية الصحية والعمر المتوقع للفرد، لكن ثمة عوامل أخرى أيضًا تلعب دورًا مهمًّا في هذا الشأن. بعض هذه العوامل يمكن أن يتأثر بسهولة بعوامل تقع ضمن نطاق سيطرة الحكومات، مثل: التنظيم الشامل للحصول على أقصى قدر من التأثير من الموارد المتاحة، وحملات الصحة العامة، وما إلى ذلك. وعلى العكس، ما إن يصل الدخل القومي إلى مستوى معين حتى تقتصر الفائدة التي يمكن جَنْيُها بعد ذلك على قدر ضئيل للغاية، مع سقف واضح لطول العمر المتوقع يبلغ نحو ثمانين عامًا، ولا يزال في علم الغيب هل سيتغير هذا الأمر في المستقبل مع التكنولوجيا الآخذة في التطور أم لا.

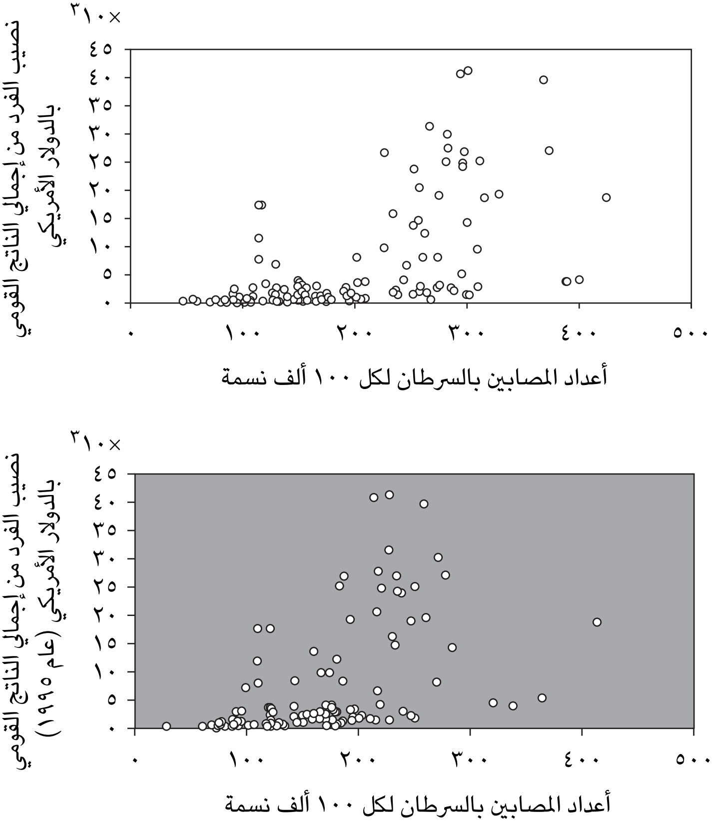
إذا انتقلنا إلى بحث تأثير الدخل القومي على السرطان، فسنرى تأثيرًا آخر مثيرًا للاهتمام. مع ازدياد الثروة، يرتفع في الوقت ذاته خطر الإصابة بالسرطان. ومن أسباب ذلك التأثير المتمثل في إطالة العمر المتوقع؛ إذا لم تعانِ الجوع أو تَمُتْ صغيرًا نتيجة لعدوى ما، فأمامك فرصة أفضل كثيرًا للحياة حتى سن متأخرة نسبيًّا، والإصابة بالسرطان. وتوجد عوامل أخرى تلعب دورًا في ذلك؛ على سبيل المثال: ما إن يتجاوز الدخل القومي ما يقرب من ٥ آلاف دولار للفرد، حتى يحدث السرطان بمعدل يتراوح بين ٢٥٠ و٤٠٠ حالة لكل ١٠٠ ألف نسمة سنويًّا (انظر الشكل ٥-٢). مع ذلك، يوجد عدد من البلدان التي يقع دخلها في هذا النطاق، لكن معدل السرطان بها يقل عن ثلث هذا المعدل، وتقع جميعها في الشرق الأوسط. وقد عُزي ذلك إلى التمسك السائد بأساليب



أعلى من المتوقع	**أقل من المتوقع**
نصيب الفرد من إجمالي الناتج القومي أقل من ١٠٠٠ دولار أمريكي طول العمر أكثر من ٦٥	نصيب الفرد من إجمالي الناتج القومي أكثر من ٢٠٠٠ دولار أمريكي طول العمر أقل من ٦٠ عامًا
مصر، ترينيداد، هندوراس، نيكاراجوا، فيتنام، منغوليا، إندونيسيا، الصين، سورينام، كيرغستان، سريلانكا، طاجيكستان، تركمنستان، أوزبكستان، أرمينيا، جورجيا، أذربيجان، ألبانيا، مقدونيا، جزر سليمان	ناميبيا بوتسوانا الجابون

شكل ٥-١: نصيب الفرد من إجمالي الدخل القومي والعمر المتوقع.[1]

الحياة الأكثر تقليدية والابتعاد عن نمط الحياة الغربي بالرغم من ارتفاع الدخل القومي. وعلى النقيض من ذلك، توجد مجموعة من الدول ترتفع فيها معدلات السرطان على نحو مشابه للمعدلات السائدة في الدول الغربية، غير أن الدخل فيها يقل عن ٥ آلاف دولار للفرد. وتبين أن هذه الدول هي دول الكتلة السوفييتية السابقة التي تبدو من الوهلة الأولى صاحبة أسوأ نتائج؛ فهي تجمع بين أمراض العالم الغربي ودخول العالم النامي. ولكن بمزيد من التفحص، تبدو الصورة أقل قتامة، فالدخل منخفض حقًّا، غير أن معدلات الإصابة بالسرطان المرتفعة تعكس طول العمر المتوقع نتيجة لوجود



شكل ٥-٢: نصيب الفرد من الدخل القومي وخطر الإصابة بالسرطان: للرجال (الشكل العلوي)، وللنساء (الشكل السفلي).[2]

نظم رعاية صحية جيدة التنظيم. إن المناقشات التي جرت مؤخرًا حول المزايا النسبية لـ «طب الاندماج في المجتمع»، وعلى الأخص نظام الخدمات الصحية الوطنية ونظام الولايات المتحدة، تلقي بالضوء على الحاجة إلى إجراء تحليل نزيه للأمر. فمع أنه توجد حقًّا اختلافات في بعض النتائج بين الولايات المتحدة والمملكة المتحدة، فإن طول العمر

المتوقع الإجمالي شديد التشابه في سائر البلاد ذات نظم الرعاية الصحية المتطورة. وعلى الرغم من الحديث الذي دار مؤخرًا على مستوى الحزب الجمهوري الأمريكي حول ما عُرِف بـ «لجان الموت» (وهو مصطلح ظهر أثناء جدل ثار عام ٢٠٠٩ حول أحقية من بلغوا أرذل العمر أو المصابين بأمراض لا شفاء منها في نيل الرعاية الصحية) في نظام الخدمات الصحية الوطنية، فالحقيقة أن الرعاية الصحية في بلاد الغرب متفوقة للغاية في الحفاظ على حياة معظم مواطنيها حتى عمر متقدم.

بالرغم من صحة كل ما سبق على مستوى التمويل الحكومي، تجتاح أخبار علاج السرطان الصحافة عندما يُحرَم شخص ما من الحصول على علاج جديد، ويُقدَّم الخبر عادةً تحت عنوان لا يختلف كثيرًا عن «بيروقراطي آخر يرفض تقديم علاج لمريض سينقذ حياته». هذا هو الدافع وراء ادعاءات الحزب الجمهوري الأمريكي بشأن لجان الموت التابعة لنظام الخدمات الصحية الوطنية (والحقيقة، بالطبع، هي أن المرضى الأمريكيين الذين لا يغطيهم أي برنامج رعاية صحية سوف يُحرَمون هم أيضًا من نفس العلاج على يد مجموعة أخرى من البيروقراطيين أو ربما مدير المصرف الذي يتعاملون معه). لماذا تقع هذه الأحداث في بعض أكثر الدول ثراءً في العالم؟ وما الاتجاهات المستقبلية المرجحة في التمويل والتكاليف؟

مثلما هو الحال مع معظم السلع، تتجه تكلفة الرعاية الطبية للارتفاع عامًا بعد عام، وهو ما يسمى بالتضخم. ويمكن قياس معدل التضخم الطبي، ويتبين بوجه عام أنه أعلى من معدل التضخم الاقتصادي الأساسي، وهذا مهم؛ لأن معناه أنه بدون خفض النفقات، ستستهلك الرعاية الصحية بمرور الوقت نسبة أكبر من الدخل القومي لتظل مواكبة للتقنيات الحديثة. ويتجلى ذلك بوضوح في الاقتصاد الأمريكي، حيث كان معدل التضخم الطبي عام ٢٠٠٨ ٦٫٩٪؛ أي ما يقرب من ضعف نسبة التضخم في باقي الاقتصاد. وتفيد التنبؤات الحالية أن هذا معناه أن يشهد الإنفاق الصحي الأمريكي ارتفاعًا من ١٧٪ من الدخل القومي عام ٢٠٠٨ إلى ٢٠٪ عام ٢٠١٧، وترجح بقوة التغيرات الهائلة التي طرأت على الاقتصاد العالمي منذ الأزمة المصرفية بقاء الحال على ما هو عليه، وتنطبق أرقام مشابهة على جميع الاقتصاديات الكبرى. لماذا إذًا ترتفع التكاليف على هذا النحو؟ عند تأسيس نظام الخدمات الصحية الوطنية بالمملكة المتحدة، تخيل «أنيورين بيفين» — أحد المؤسسين الرئيسيين له — أن التكاليف ستنخفض بمرور الوقت مع تحسن الأحوال الصحية، ويكمن السبب هنا في تكاليف ابتكار العلاجات الجديدة.

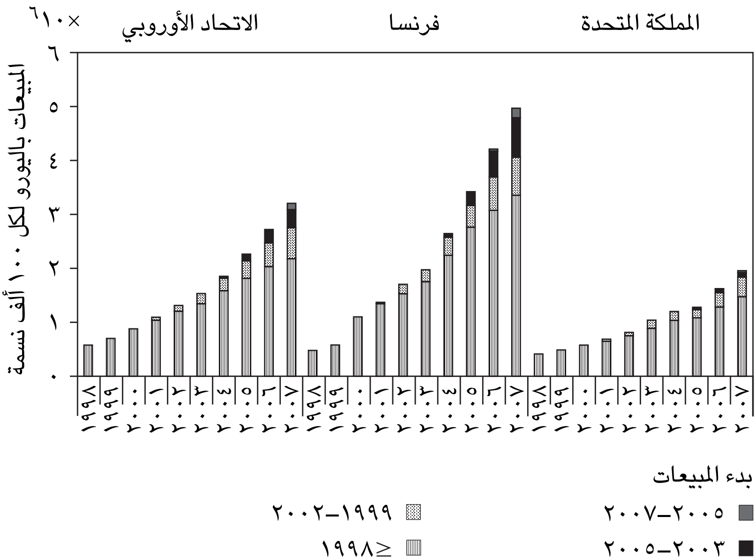
فالتجربة اللازمة للحصول على ترخيص لأحد علاجات السرطان تتكلف عادةً حوالي ١٠٠ مليون جنيه استرليني. ومن ثم، تحتاج العقاقير الجديدة المُرخَّص باستخدامها لاستعادة ما تكلَّفته من مبالغ باهظة في تطويرها، علاوة على تكاليف جميع العقاقير التي فشلت التجارب عليها والتي لن تحقق أي عائدات. ويكون غالبًا عمر براءة الاختراع المتبقي عند حصول العقار على الترخيص عشر سنوات أو أقل؛ لأن العقاقير تتمتع بحماية براءات اختراعها قبل اكتمال عملية الترخيص بعدة سنوات؛ من هنا كان حجم تكلفة أي عقار جديد انعكاسًا للتكاليف التي تتحملها الشركات قبل حصولها على الترخيص، أما عملية التصنيع الفعلية، فمع أنها مكلفة، لا تمثل عادةً سوى نسبة ضئيلة من السعر لكل حبة من العقار. وعندما تنتهي مدة براءة اختراع العقار، تهبط عادةً تكلفته مع ظهور منافسة من العقاقير النوعية بنسبة تقترب من ٩٠ إلى ٩٥٪؛ مما يشكل انعكاسًا لهذا الأمر.

إذًا سعر أي عقار جديد يوضع ليسدد تكاليف التطوير الباهظة، ثم يدر ربحًا قبل انتهاء مدة ترخيص براءة الاختراع. وفي ظل العولمة، تتجه الأسعار نحو التماثل على مستوى العالم، وهذا يجعل من الصعب على الدول الفقيرة بوجه خاص تحمل هذه التكاليف، وسياسات التسعير التي تتبعها شركات الأدوية لا تُطرَح للمناقشة على المستوى العام، لكنها توضع بافتراض تحقيق أعلى دخل ممكن على مستوى العالم. في بعض الدول — مثل المملكة المتحدة وأستراليا ونيوزيلندا — تكون هذه الأسعار أعلى مما يمكن لنظام الرعاية الصحية دفعه، ومن المفترض أن يعوض هذا الدخل الأعلى الذي يتحقق من خلال فرض سعر أعلى للدواء في النظم الصحية الأقل تقييدًا؛ على سبيل المثال: في فرنسا ما إن يُمنَح الترخيص لأحد العقاقير حتى يصبح في استطاعة الإخصائي المعني وصفه دون قيود مع عدم وجود حد أقصى مباشر للنفقات، ولهذا الأمر تأثير كبير على معدلات استهلاك الدواء والإنفاق الإجمالي، كما سنرى في هذا الفصل، لكن الاتجاهات المستمرة للتضخم الطبي وارتفاع تكاليف التطوير تمارس ضغطًا على الميزانيات في جميع الدول، وتجعل الحصول على العلاج مشكلة تتفاقم يومًا بعد يوم، وينطبق جدل مماثل على الأجهزة الطبية. انظر مثلًا تقنية الروبوت الجراحي الجديدة الموضحة في الفصل السابق.

بحث تقرير صدر حديثًا عن معهد كارولينسكا المرموق بهلسنكي مسألة تمويل عقاقير السرطان بشيء من التفصيل، وفحص التقرير الاتجاهات السائدة في أنحاء

الاتحاد الأوروبي، وقارن بين أنماط الإنفاق في مختلف الدول الأعضاء، ولخَّص أيضًا المشكلات العالمية في هذا الشأن. قُدِّرت قيمة سوق عقاقير السرطان عام ٢٠٠٦ عالميًّا بـ ٣٤ مليار دولار، وارتفعت هذه القيمة عام ٢٠٠٨ إلى ٤٣ مليار دولار، بإنفاق سنوي على البحوث يتراوح بين ٦ إلى ٨ مليارات دولار من جانب قطاع الأدوية، و٣,٦ مليارات دولار أخرى من جانب المعهد الأمريكي القومي للسرطان، و١,٤ مليار يورو في الاتحاد الأوروبي، وحوالي نصف عدد العقاقير التي تخضع للتجارب في سائر أنحاء العالم علاجات للسرطان. وداخل الاتحاد الأوروبي، ارتفع حجم مبيعات عقاقير السرطان لكل ١٠٠ ألف نسمة من أقل من ٥٠٠ ألف يورو عام ١٩٩٦ إلى أكثر من ٢,٥ مليون يورو بحلول عام ٢٠٠٧؛ أي زيادة بمقدار خمسة أمثال في عشر سنوات. علاوة على ذلك، لم تكن تلك الزيادة بسبب العقاقير الجديدة باهظة التكلفة، بالرغم مما تمثله هذه العقاقير من عبء متنامٍ على الميزانيات، وإنما جاءت في الغالب نتيجة لزيادة استخدام العقاقير الحالية. ويوضح الشكل ٥-٣ هذين الاتجاهين؛ إذ يعرض الزيادة في النفقات على العقاقير مقسمة على العام الذي رُخِّص فيه باستخدام العقار. ويوضح الشكل أيضًا التباين بين حجم الإنفاق في فرنسا، حيث لا يوجد سوى عدد قليل من الضوابط على وصف الأطباء لعلاج الأورام، وفي المملكة المتحدة حيث توجد ضوابط صارمة لهذا الإنفاق.

لماذا شهدت الأدوية القديمة مثل هذه الزيادة الكبيرة في النفقات؟ تكمن الإجابة في كيفية ترخيص العقاقير، ومن ثم استخدامها. إذا نظرنا إلى الشكل ٣-٣ في الفصل الثالث الذي يصور تقسيم علاج السرطان، يمكننا أن نرى أن حوالي ٤٠٪ من المرضى يصابون بسرطان متقدم في مرحلة ما من عمرهم، ويتوفى معظمهم في النهاية جراء المرض. وتخضع العقاقير الجديدة للاختبار بوجه عام في بادئ الأمر ضمن هذه الفئة من المرضى الميئوس من شفائهم تمامًا ولا توجد أمامهم سوى خيارات محدودة؛ ففي سرطان الثدي مثلًا لا يتوفى جراء المرض سوى أقلية من المريضات، ومن ثم يكون الإنفاق على عقار المرحلة الأخيرة من المرض المُرخَّص حديثًا باستخدامه محدودًا نسبيًّا. مع ذلك، إذا حقق عقار ما نجاحًا في هذه الفئة، فسيعمل في الغالب على نحو أفضل مع مرضى المراحل المبكرة الذين يتمتعون بأمل في الشفاء، مع ارتفاع خطر تعرضهم للانتكاس بعد العلاج المبدئي، وتشكل هذه الفئة ما يقرب من نصف المرضى الذين ينتهي بهم الأمر إلى حالة متقدمة؛ ومن ثم تُجرَى التجارب على عقاقير المرحلة الأخيرة من المرض على



شكل ٥-٣: مبيعات أدوية السرطان في الفترة من ١٩٩٦ إلى ٢٠٠٧ في دول الاتحاد الأوروبي.[3]

هؤلاء المرضى، وإذا نجحت ينتقل العقار إلى فئة المرضى الذين يمرون بمرحلة مبكرة من المرض.

أفضل مثال يصور لنا هذه العملية هو عقار هيرسيبتين (تراستوزوماب). تبين عام ٢٠٠٢ أن هذا الدواء يطيل فترة بقاء مريضات سرطان الثدي في مرحلته المتقدمة على قيد الحياة. ومنذ البداية، اكتسب هيرسيبتين شعبية هائلة، واشتهرت الطبيعة الحديثة التي اتصف بها العلاج سريعًا في أوساط مريضات سرطان الثدي، وهذا أدى إلى ارتفاع النداءات المطالبة بالاشتراك في التجارب، وبلغ الطلب على ذلك حدًّا جعل اشتراك المريضات المهتمات اللاتي تصلح حالاتهن للتجارب بالقرعة. وبعد حصول الدواء على ترخيص، أدى سعره المرتفع (حوالي ٣٠ ألف جنيه استرليني سنويًّا) إلى تقييد الحصول عليه في المملكة المتحدة، وبدأت قرعة من نوع آخر — وهي قرعة الرمز البريدي لتمويل السرطان في المملكة المتحدة — لفئة أخرى من السيدات، ونجحت حملة مدوية الأصداء شنتها

النساء لاحقًا في إزالة القيود، غير أنها في الوقت نفسه شكلت سابقة استعانت بها الفئات الأخرى الساعية للحصول على العلاجات باهظة التكلفة التي لا تزال تقض مضاجع السلطات المسئولة عن الشراء، على الأخص في المملكة المتحدة.

أظهرت التجارب التي أجريت بعد ذلك عام ٢٠٠٦ على المرحلة المبكرة من المرض أن هذا العقار لو قُدِّم مبكرًا للسيدات المصابات بمرض عالي الخطورة بعد إجراء جراحة، فإنه يقلل من فرص عودة المرض بنسبة النصف تقريبًا مقارنةً بالعلاجات السابقة؛ ومن ثم مُدَّ ترخيص هيرسيبتين كي يشمل هذه الفئة المبكرة في العام ذاته، وللأسف لا يمكننا حاليًّا تحديد من سيصبن بانتكاسة بعد الجراحة أو العلاج الإشعاعي. ولما كانت معظم النساء في المرحلة المبكرة عالية الخطورة قد شفين بالفعل بالعلاج التقليدي، فقد ارتفعت بصورة هائلة الأعداد الصالحة لتلقي هذا العقار (صارت أربعة أمثال ما كانت عليه في المملكة المتحدة)، فكل المريضات المعرضات للخطر لا بد من علاجهن، وليس فقط المحتم إصابتهن بانتكاسة. وبعد حملة إعلامية شرسة شنتها السيدات المصابات بالمرض، تم توفير الدواء في هيئة الخدمات الصحية الوطنية لجميع المريضات المؤهلات لاستخدامه.

كيف إذًا تتخذ نظم الرعاية الصحية قراراتها بشأن العلاجات الجديدة؟ لنفترض مثلًا أن علاجًا جديدًا يتكلف ٣٠ ألف جنيه استرليني، ويطيل فترة البقاء على قيد الحياة بمقدار ستة أشهر، أي يرفع الفترة من ١٢ إلى ١٨ شهرًا. فما التكلفة الفعلية لتوفير هذا العلاج؟

- ٣٠ ألف جنيه استرليني.
- ٣٠ ألف جنيه استرليني ناقص العلاج الذي يحل محله.
- ٣٠ ألف جنيه استرليني ناقص العلاج الذي يحل محله وأي مدخرات لاحقة في أي مجال آخر من مجالات الرعاية الداعمة.

لا توجد إجابة صحيحة عن هذا السؤال؛ فهي تعتمد على من سيسدد المال، ولأي غرض؛ الإجابة الأولى: هي التكلفة التي يتحملها المريض إذا لم يكن مؤمَّنًا عليه من نظام رعاية صحية، ويكون هذا هو الحال في بعض الأحيان في المملكة المتحدة، حيث تفرض هيئة الخدمات الصحية الوطنية قيودًا على العقاقير التي تشتريها. ويتمتع المعيار القديم للرعاية بالتغطية، لكن ليس العقار الجديد. يومًا بعد يوم، صارت هذه المشكلة

تخص أيضًا المرضى المشتركين في نظم قائمة على التأمين حيث يقع العقار الزائد خارج نطاق الحزمة التعويضية التي يغطيها التأمين. والإجابة الثانية: هي السعر الذي تتحمله مستشفى تقدم الرعاية التخصصية حيث تكون ميزانية المستشفى المخصصة لكل مريض ثابتة (مثلما هو الحال في المستشفيات التابعة لهيئة الخدمات الصحية الوطنية، وبعض نظم الرعاية المنظمة في الولايات المتحدة). أما الإجابة الثالثة: فهي السعر الذي تتحمله المنظمة الممولة لرعاية المريض في مجملها: وقد تتمثل في الدولة عبر كيانات مثل هيئة الخدمات الصحية الوطنية أو شركة تأمين. يطرح هذا إذًا تساؤلًا آخر عن ما يندرج تحديدًا ضمن التكاليف المصاحبة؛ على سبيل المثال: تكاليف الرعاية في أواخر أيام المريض ستكون متماثلة على الأرجح عندما يموت مريض. لكن إذا كانت مدة بقائه على قيد الحياة أطول، مثلما ورد في المثال، فإنها قد تقع ضمن عام مالي آخر فيما يتعلق بتكاليف الدواء، فإلى متى يلزم تأجيل احتساب التكاليف لتحتسب كمبالغ موفرة؟ ينطبق هذا بوجه خاص على العلاجات التي تزيد معدل الشفاء، التي قد تؤجل فيها هذه النفقات عدة سنوات. ومرة أخرى، لا توجد إجابة واحدة بسيطة عن هذه التساؤلات؛ فنظم الرعاية الصحية المختلفة تحل هذه المعضلات بأساليب متباينة. ويجدر بنا بحث المناهج التي يتبعها إخصائيو الصحة العامة وشركات التأمين عند اتخاذ هذه القرارات الخاصة بتمويل علاج ما من عدمه.

ثمة أسلوب يُستخدَم كثيرًا، وهو حساب التكلفة لكل عام من العمر المضاف الذي حققه العلاج الجديد، وينطبق أيضًا في كثير من الأحيان تصحيحًا لإجمالي جودة الحياة، والهدف هو إنتاج مقياس يعرف باسم «مقياس جودة سنوات الحياة المعدلة»؛ على سبيل المثال: العلاج الذي يطيل عمرك بمقدار عام واحد، لكن مع انخفاض بنسبة ٥٠٪ في الجودة، يكون مقياس جودة سنوات الحياة المعدلة له ٠٫٥، وقد يبدو هذا مقياسًا بالغ الدقة، وهو يتيح لمشتري خدمات نظم الرعاية الصحية المقارنة بين علاج دوائي يطيل العمر بمقدار ٣ شهور وعملية استعاضة لورك مثلًا تحسن جودة الحياة دون أي تأثير على العمر المتوقع. وفيما يتعلق بالعلاجات الراسخة، مثل الجراحة والعلاج الإشعاعي، يشفى المرضى في كثير من الأحيان، ومن ثم تتوزع هذه التكلفة على عدد كبير من سنوات الحياة المكتسبة؛ ومن ثم بالرغم من التكلفة الباهظة للعمليات الجراحية الكبيرة، فإن تكلفتها متدنية للغاية وفقًا لمقياس جودة سنوات الحياة المعدلة في أغلب الحالات، وعلى النقيض فإن العقاقير الجديدة التي تطيل العمر المتوقع بمقادير متواضعة نسبيًّا في

المراحل الأخيرة من المرض تكون غالبًا تكلفتها/درجتها على مقياس جودة سنوات الحياة المعدلة عالية، ومن هنا تبدأ المشكلة، كما سنوضحها فيما يأتي.

إحدى المشكلات المباشرة المتعلقة بتعديل جودة الحياة واضحة تمامًا، ألا وهي كيف يمكننا تحديد مدى تأثر جودة حياة شخص ما؟ على سبيل المثال: يحيا السيد «س» حياة خاملة، ومتعته الرئيسية مشاهدة التليفزيون للترفيه؛ ومن ثم فإن أي علَّة تعوقه عن الجري لن تؤثر عليه إلا بقدر ضئيل للغاية. أما السيد «ص» فهو ممارس مواظب لثلاث رياضات، ويعتبر القدر نفسه من فقدان القدرة على الحركة أمرًا مسببًا لضيق بالغ له؛ لذا من الواضح أن أي تعديل لجودة الحياة يكون غير موضوعي، ويعتمد على من يتأثرون به. وبشكل أو بآخر، يجب الوصول إلى قيمة متوسطة وإضافتها إلى المعادلة.

توجد مشكلة ثانية، وهي كيفية قياس المكسب في البقاء على قيد الحياة. قد يبدو هذا أمرًا واضحًا تمامًا، لكن تجارب منح التراخيص تركز غالبًا على الوقت المُستغرَق حتى يسوء المرض (وهو ما يُطلَق عليه الوقت المُستغرَق للاستفحال. انظر الفصل الرابع)، وليس فترة البقاء على قيد الحياة إجمالًا؛ ومن ثم فإن علاج الإنقاذ التالي ربما يحسن النتائج لدى المرضى المنتمين للفرع المرجعي المبدئي من التجربة. وتحدد نقاط النهاية لهذه التجارب السلطات التنظيمية، مثل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية والوكالة الأوروبية للأدوية، وهي التي تحدد إن كانت شركة ما ستُمنَح ترخيصًا بتسويق منتجها أم لا. مع ذلك، فإن إمكانية تسويق عقار ما لا تعني بالضرورة أن نظام الرعاية الصحية سيشتريه.

لإيضاح كيفية سير هذه العملية، سأتناول سريعًا التجارب التي أجريت حديثًا على عقار جديد يعالج سرطان الكلى المتقدم. في إحدى هذه التجارب، كانت حالة المرضى الذين حصلوا على عقار وهمي تتدهور بسرعة تبلغ ضعف من حصلوا على عقار جديد اسمه سورافينيب، وقررت اللجنة المستقلة لمراقبة البيانات المُشَكَّلة لهذه التجربة ضرورة إيقاف الدراسة لأسباب أخلاقية، وأن يحصل جميع المرضى — الذين حصلوا على العقار الوهمي ولا يزالون أحياءً — على هذا العقار الجديد. وعندما أُجري بعد ذلك تحليل لإجمالي فترات البقاء على قيد الحياة، تبيَّن أن المرضى الذين حصلوا في البداية على العقار الجديد عاشوا فترات أطول من أولئك الذين حصلوا على العقار الوهمي، غير أنه نتيجة لتأثير الإنقاذ الناتج عن الانتقال من عقار وهمي إلى عقار فعال، كانت ميزة النجاة التي حققها العقار الجديد أقل كثيرًا مما كان يمكن توقعه من التأثير على الوقت المُستغرَق

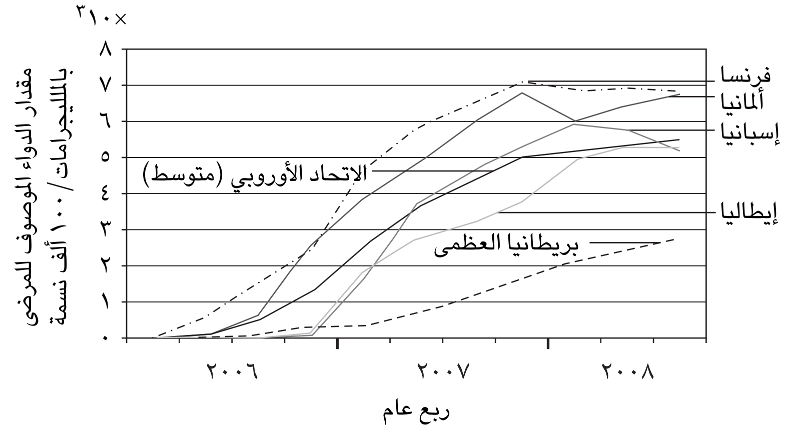
للاستفحال؛ من ثم فإنه من المستحيل حساب فائدة عقار سورافينيب فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة في حالة سرطان الكلى المتقدم؛ فهذه التجربة لا يمكن مطلقًا تكرارها بفئة من المرضى لا يقدم لها علاج، وذلك لأسباب أخلاقية. وهكذا فإن أي تقديرات للتكلفة وفق مقياس جودة سنوات الحياة المعدلة لهذا المرض تكون معيبة على نحو مزدوج؛ فالتأثير على جودة الحياة أمر غير موضوعي، والمكسب الحقيقي للبقاء على قيد الحياة غير معلوم. هذا الغموض المزدوج أصاب عملية صنع القرار في المملكة المتحدة بالشلل فيما يتعلق بسرطان الكلى من عام ٢٠٠٦ إلى ٢٠٠٩.

كان أول من اتبع أسلوب صنع القرار بناءً على فترة البقاء على قيد الحياة المعدلة جودتها على نطاق واسع هيئة بالمملكة المتحدة تحمل اسم «المعهد القومي للصحة والتميز السريري»، ويشتهر عادةً باسم «نايس» (وهو اختصار الحروف الأولى لاسمه بالإنجليزية). يسعى هذا المعهد لتقديم المشورة لقطاع الخدمات الصحية بشأن أنواع العلاج التي عليه أن يشتريها نيابة عن المرضى وتلك التي لا تمثل قيمة جيدة مقابل ما يُدفَع فيها من مال ويجب عدم تمويل شرائها على نحو متكرر. ولا يضع المعهد في الحسبان العلاجات غير الحاصلة على ترخيص أو التي لا تزال في طور التجريب. وحذت بعض الدول الأوروبية حذو المملكة المتحدة باتباعها مناهج مماثلة، لكن حتى وقتنا هذا ينأى الأسلوب الأمريكي الأكثر اعتمادًا على السوق الحرة عن مثل هذا التوجه المركزي، ويستغرق المعهد غالبًا فترات تصل إلى شهور — وربما أعوام — من تاريخ الترخيص المبدئي لتقديم رأيه في عقار ما. في المملكة المتحدة، ينقسم تمويل الخدمات الصحية الوطنية بين المشترين ومقدمي الخدمة، وفي الوقت الحالي يُطلَق على المشترين اسم «أمانات الرعاية الأولية»، ومهمتها اتخاذ القرارات نفسها (إما بشراء علاج معين أو لا) على أساس محلي. وفي وقت كتابة هذه السطور — أي عام ٢٠١١ — بدأ الإعداد لنقل دور المشتري هذا إلى أطباء الأسرة (الممارسين العموميين) بموجب الإصلاحات المزمع إجراؤها بالخدمات الصحية الوطنية. وتؤدي أمانات الرعاية الأولية الحالية هذا الدور بدرجات متفاوتة من الكفاءة والدقة، وتقدم غالبًا ببساطة أرخص الخيارات إلى أن تضطر إلى تقديم خيار أكثر تكلفة بموجب توجيه لاحق من معهد نايس، ويؤدي هذا بدوره إلى قرعة الرمز البريدي بالمملكة المتحدة (سيئة السمعة)؛ فنظرًا لأن أمانات الرعاية الأولية موزعة جغرافيًّا، فإن الحصول على أي علاج من خلال الخدمات الصحية الوطنية يتحدد عن طريق عنوان المريض وعملية صنع القرار من جانب أمانات الرعاية الأولية المحلية.

وفي عام ٢٠٠٨، أدى ذلك إلى الوصول إلى أعلى معدل إنفاق لأمانات الرعاية الأولية؛ فخصصت نحو ١٥ ألف جنيه استرليني للمريض الواحد المصاب بالسرطان ويلقى رعاية له مقارنةً بحوالي ٥ آلاف جنيه استرليني لأقل معدل إنفاق. في عيادتي الخاصة، يتمتع المرضى أصحاب رمز بيرمينجهام البريدي (وهي منطقة عالية الإنفاق) بسهولة الحصول على أحدث عقاقير سرطان الكلى مثلًا، وعلى العكس تنفق معظم المقاطعات المحيطة مبالغ منخفضة نسبيًّا لشراء عقاقير السرطان، والحصول على العقاقير نفسها مقيد بشدة. وعندما يتحدث المرضى بعضهم مع بعض بحرية في غرفة الانتظار، يمكن بسهولة تخيل ما يشعرون به من إحباط وغضب. وقد أجرينا مراجعة لفترات البقاء على قيد الحياة عن طريق الرمز البريدي لمرضانا المصابين بسرطان الكلى المتقدم، وتبين أن فترات بقاء المرضى المنتمين لمناطق الدخول المنخفضة على قيد الحياة بلغت في المتوسط نحو ٧ إلى ٨ شهور، مقارنةً بحوالي عامين لأولئك المنتمين إلى مناطق مرتفعة الدخل كمنطقة بيرمينجهام، وهذا اختلاف واضح للغاية وجدير بالاهتمام. بالإضافة إلى ذلك، فإن المرضى المحرومين من الحصول على العقاقير باهظة الثمن كانت معدلات زياراتهم للمستشفى نحو ثلاثة أضعاف غيرهم نتيجة لارتفاع معدلات مضاعفات المرض الناجمة عن سرطان لم يُعالَج لديهم. واستمر هذا الوضع ثلاث سنوات اعتبارًا من عام ٢٠٠٦ (عندما رُخِّصت لأول مرة عقاقير سرطان الكلى الحديثة) حتى أوائل عام ٢٠٠٩، عندما أوصى معهد نايس أخيرًا بتوفير واحد من تلك العقاقير، وهو سونيتينيب، لجميع مرضى سرطان الكلى (وإن ظل الحصول على غيره من عقاقير سرطان الكلى المرخص باستخدامها حديثًا مقيدًا بشدة). من الواضح أن أمانات الرعاية الأولية التي لا تمول هذه العقاقير ستجادل بأنها استخدمت المال لتحقيق فائدة أكبر لمجموعة مختلفة من المرضى. لكنني لا أعلم — مع ذلك — بوجود أي دليل قوي على وقوع نتائج أسوأ لدى الفئات الأخرى من مرضى بيرمينجهام مقارنةً بالمرضى في المقاطعة المجاورة نتيجة لنقص التمويل؛ لهذا فإن النظام المطبق حاليًّا في المملكة المتحدة يصدمني لما يتصف به من بيروقراطية بطيئة لا داعي لها، واعتماده على معلومات ناقصة في كثير من الأحيان. فمن يتخذون القرارات — زاعمين أنهم يتخذونها نيابة عن الجمهور — ليسوا بأي حال خاضعين لمحاسبة الجمهور على قراراتهم — فهم ليسوا منتخبين مثلًا — وفي الغالب لن يدافعوا عن هذه القرارات أمامهم. من ناحية أخرى، في عصر ترتفع فيه التكاليف، ويكبر السكان في العمر، وتقل الميزانيات، ينبغي اتخاذ قرار ما، ومن ثم ربما تصبح جهات مثل معهد نايس أكثر انتشارًا على مستوى العالم في المستقبل.

إن الترتيبات الجديدة المقترحة على مستوى المملكة المتحدة فيما يتعلق بالمشتريات ستعني أن فئة واحدة، وهم الممارسون العموميون، هي من ستؤدي دور المشتري ومزود الخدمة في آن واحد، وتوجد فئة أخرى، وهي قطاع الرعاية المتخصصة في المستشفيات، تكون معنية فقط بتقديم الخدمة. وستعني هذه الترتيبات أيضًا أن اتحادات من الممارسين العموميين سيكون لها مصلحة مالية مكتسبة في إبقاء المرضى خارج المستشفيات، وهو ما قد يكون — أو لا يكون — أمرًا جيدًا. على الجانب الآخر، سيكون عليهم أن يبرروا لمرضاهم — على نحو لا تتبعه الأمانات الحالية — سبب رفضهم لتمويل علاجات بعينها، حيث إنهم لا مناص سيفعلون. ولا يزال في علم الغيب إن كانت إمكانية خفض النفقات الإدارية سوف تترجم — حسبما تأمل الحكومة — إلى رعاية أفضل أم لا، فليس من الواضح لي مباشرةً سبب اعتبار الممارسين العموميين خير من يتخذ القرار بشأن خيارات رعاية الإخصائيين.

إن عملية صنع القرار التي تتسم بالبطء في المملكة المتحدة من شأنها أيضًا تأخير استيعاب عقاقير السرطان الحديثة، وتخفيض الإنفاق الإجمالي مقارنةً بما يحدث في الاقتصاديات الأوروبية الأخرى المشابهة. وبالرغم من عدم الإعلان رسميًّا، فالتقديرات تشير إلى أن معهد «نايس» يستهدف إنفاق مبلغ يصل إلى ٣٠ ألف جنيه استرليني لكل سنة من سنوات الحياة معدَّلة الجودة التي يحظى بها المريض، والعلاجات التي تتكلف أكثر من هذا تُحرَم من التمويل. ولدى الدول الأخرى أساليب أقل رسمية لكنها فيما يبدو تطبق على نحو غير رسمي مستويات حد أقصى أعلى من ذلك. وتنفق حاليًّا المملكة المتحدة على عقاقير السرطان نحو ٦٠٪ من المستويات التي بلغتها دول مثل فرنسا وألمانيا نتيجة لهذه النقطة المتدنية من الحد الأقصى، ويبدو أن هذا الاختلاف مُركَّز بوجه خاص على علاج السرطان؛ إذ لا يوجد مثل هذا التفاوت في تخصصات أخرى، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية أو الطب النفسي، وهما مجالان آخران من المجالات عالية الإنفاق. يتجلى ذلك في أنماط الإنفاق على عقار سونيتينيب لعلاج سرطان الكلى منذ حصوله على ترخيص باستخدامه في عام ٢٠٠٦، فقد أظهرت المملكة المتحدة ارتفاعًا متأخرًا وبطيئًا في الإنفاق على العقار مقارنةً بمتوسط ما تنفقه دول الاتحاد الأوروبي، وتحديدًا إيطاليا وفرنسا وألمانيا وإسبانيا (انظر الشكل ٥-٤). لا يمكن اعتبار النتائج المنخفضة نسبيًّا لعلاج السرطان في المملكة المتحدة بالمقارنة بجيرانها من الدول الأوروبية من قبيل المصادفة؛ فهي تنفق مبالغ أقل نسبيًّا على عقاقير السرطان، وثمة فروق هائلة في الإنفاق على المرضى وفقًا للرمز البريدي لكل منهم.



شكل ٥-٤: استعمال دواء سونيتينيب في دول الاتحاد الأوروبي.[4]

يبدو أن الاتجاهات المستقبلية في الإنفاق تنطوي على تحديات أيضًا. يوجد حاليًّا ٧٧ عقارًا حاصلًا على ترخيص باستخدامه في المملكة المتحدة لعلاج السرطان (هذا الرقم لا يشمل عقاقير الرعاية الداعمة)؛ حوالي ٢٥ عقارًا من هذه العقاقير حصلت على ترخيص في الفترة ما بين عامي ١٩٩٥ و٢٠٠٥، ويوجد ما يُقدَّر بخمسين عقارًا تسعى للحصول على الموافقة خلال الفترة بين عامي ٢٠٠٧ و٢٠١٢. من الواضح أنه لن تنجح كل هذه العقاقير في تجاوز المرحلة الأخيرة. هذا فضلًا عن أن كثيرًا منها لن يحقق سوى مكاسب بسيطة للغاية مقارنةً بخيارات العلاج البديل، لكن بعض هذه العقاقير — وربما الكثير منها — سيحقق مكاسب إضافية كبيرة. بالإضافة إلى ذلك، سيكون هناك اتجاه مستمر للعقاقير الحديثة باهظة التكلفة الموجودة بالفعل بأن تنتقل إلى الحالات المبكرة من المرض وأسواق أكبر حسبما وضح لنا مثال هيرسيبتين في سرطان الثدي. كل هذا دون شك سيفرض مزيدًا من الضغط المالي الشديد على جميع اقتصاديات الصحة، ويوجد اتجاه مثير في المؤتمرات الدولية التي أحضرها نحو مناقشة هذه النقاط. حتى عهد قريب، لم يحظَ هذا الموضوع بالاهتمام في المملكة المتحدة إلا للضعف النسبي الذي تتسم به في إمكانية الحصول على العقاقير الحديثة. ويومًا بعد يوم، بدأ الجميع — بما في ذلك

المتحدثون الأمريكيون الذين كانوا فيما مضى على ما يبدو ليس لديهم ميزانيات صحية غير محدودة يستندون إليها — يناقشون مسألة القدرة على شراء العلاجات الجديدة. وقد طرحت الحزمة الإصلاحية للرعاية الصحية التي قدمها باراك أوباما أيضًا القضية نفسها بقوة على جدول العمل السياسي الرسمي في الولايات المتحدة.

توجد بضعة اتجاهات في استطاعتها أن تخفف الضغط؛ أولها: أن العقاقير الأقدم عهدًا عندما تخرج من نطاق براءة اختراعها يهبط سعرها عادةً هبوطًا حادًّا، غالبًا بنسبة تصل إلى ٩٥٪. ثانيًا: إذا كان التحسن في النتيجة كبيرًا بما يكفي، فقد تحدث وفورات معوضة في تكاليف صحية أخرى، مع أن الإنفاق يأتي الآن، في حين تأتي الوفورات لاحقًا وربما يصعب اقتفاء أثرها (بل ربما تعود في النهاية لمصلحة مقدم آخر للخدمة). ثالثًا: ربما تسمح لنا مؤشرات تنبؤ أفضل بسلوك المرض بتوجيه علاجاتنا الباهظة نحو مَن يُرجَّح تحقيقهم أقصى استفادة من ورائها؛ على سبيل المثال: إذا علمنا مَن مِن مريضات سرطان الثدي يمكن أن يتحقق لهن الشفاء بالجراحة وحدها (وهن الأغلبية)، فسيمكننا أن نوفر نسبة هائلة من تكاليف عقاقير العلاج المساعد. والأبحاث التي تُجرَى على هذه المؤشرات الحيوية التنبئية واحدة من أكثر الجوانب إثارة في موضوع السرطان في الوقت الحالي لهذا السبب. يمكن أن تفيد أيضًا الأبحاث التي تُجرَى على مناهج التجارب السريرية الحديثة في خفض الفترات الزمنية اللازمة للتطوير، ومن ثم خفض تكلفة العقاقير.

(١) النتائج

لا تزال كيفية تطور هذه العوامل خلال السنوات القادمة في علم الغيب، ومن المحتمل أن تبرز حلول مختلفة بجميع أنحاء العالم. فمن المحتمل أن تشهد الدول في أوروبا مبدأ التغطية العامة للرعاية العصرية يتعثر يومًا بعد يوم، ومن المحتمل أن تنتشر الصورة الحالية السائدة في المملكة المتحدة على نطاق أوسع، حيث يتخذ معهد «نايس» القرار حول إمكانية شراء الدواء، باعتبارها نموذجًا لصنع القرار، بالرغم من المشكلات التي يواجهها المعهد على المستوى الإداري. يطرح إذًا هذا الأمر مسألة مرتبطة به، وهي مشكلة التمويل المتجدد، وهي بالفعل قضية سياسية ساخنة في المملكة المتحدة. وقد يصير التأمين الخاص الهادف لتجديد توفير الدولة للعلاج هو العرف المتبع أيضًا؛ إذ إن تكلفته أقل كثيرًا من السياسات التي تهدف إلى إيجاد بديل لتوفير الدولة للعلاج. وفي

الولايات المتحدة لا تزال القضية الرئيسية للتغطية الجزئية تفرض نفسها، فحتى فيما يتعلق بمن لديهم تغطية تأمينية، أشك في أننا سوف نشهد بعض المساعي نحو الحد من الإنفاق على معظم علاجات السرطان الأكثر تكلفة. وخارج نطاق الاقتصاديات الغربية الكبرى، من المحتمل أن نرى ارتفاعًا في معدل الإصابة بالسرطان مع ارتفاع طول العمر المتوقع في مواكبة للنمو الاقتصادي. وكما رأينا في هذا الفصل والفصل السابق، فإن أفضل علاجين للسرطان من ناحية القيمة هما الجراحة والعلاج الإشعاعي، ومن المحتمل أن نشهد نموًّا في هاتين الخدمتين في الاقتصاديات النامية. فالمكسب الإضافي من العقاقير ضئيل نسبيًّا؛ لذا من المحتمل ألا يمكن الحصول إلا على العقاقير الأقدم عهدًا والأرخص سعرًا، مع اقتصار العلاجات الأغلى سعرًا على أقلية صغيرة من المرضى في هذه الدول.

هوامش

(1) © 2006 Cambridge University Press.

(2) © 2006 Cambridge University Press.

(3) © Nils Wilking/Karolinska Institute.

(4) © Nils Wilking/Karolinska Institute.

الفصل السادس

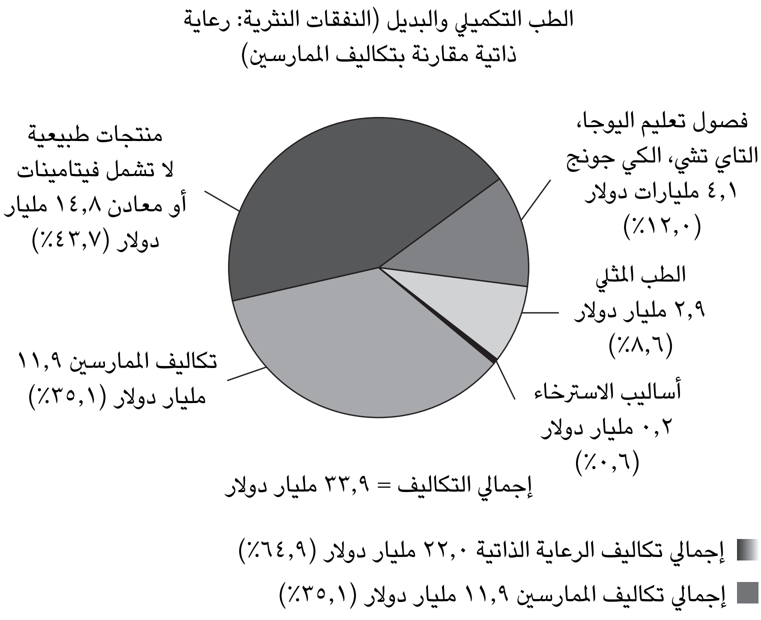
أساليب بديلة وتكميلية لرعاية مرضى السرطان

تشير الأبحاث إلى أن ما لا يقل عن نصف عدد مرضى السرطان يستعينون بعلاجات تكميلية أو بديلة إضافةً للعلاج التقليدي (وثمة شك في أن كثيرًا من النسبة المتبقية من المرضى يحذون حذوهم، لكنهم لا يصرحون بذلك)، وتتنوع هذه الأساليب، فتشمل العلاجات الشعبية التي يستخدمها المرضى الذين ينتمون إلى أقليات عرقية. ومع أن مصطلحي «تكميلي» و«بديل» يُستخدَمان أحيانًا للإشارة إلى المعنى ذاته، فمن المفيد أن نفرق بين الأنواع المختلفة لما قد يُوصَف بأنه خارج نطاق الممارسات الطبية السائدة. لهذا سوف أشير إلى العلاجات التكميلية باعتبارها الأساليب التي تهدف إلى العلاج جنبًا إلى جنب مع العلاجات التقليدية كنوع من الدعم لها؛ ومن أمثلة ذلك العلاج بالعطور الذي لا يتعارض جوهريًّا مع استمرار المريض في تلقي العلاج التقليدي. ربما يساعد — بالطبع — العلاج بالعطور في امتثال المريض للعلاج أو تقليص احتياجه لعقاقير إضافية، مثل الملينات أو المسكنات. وبالإضافة إلى العلاجات شبه الطبية مثل العلاج بالعطور، توجد علاجات مثل الوخز بالإبر والعلاج المثلي، التي قد توفرها الرعاية الصحية السائدة والمعالجون الآخرون. أما العلاجات البديلة، فتهدف إلى استخدام علاج آخر بدلًا من العلاج السائد. ويعتبر الطب التقليدي [الأكاديمي] هذا العلاج البديل أمرًا لم تثبت صحته على أفضل تقدير وضارًّا في أسوأ الأحوال. ومن الناحية العملية، من المستحيل أن نفرق على نحو حاسم بين الفئات المختلفة للعلاج. في حين يمكن لمريض ما أن يستخدم علاجًا ما بجانب العلاج التقليدي، يمكن لمريض آخر استخدام العلاج نفسه بديلًا للعلاج التقليدي، فالاختلاف يكمن في المقصد بقدر ما يكمن في المضمون.

يوجد عدد هائل ومتنوع من الأساليب العلاجية البديلة والتكميلية، من بينها العلاج المثلي، والوخز بالإبر، والعلاجات الغذائية، والعشبية، والعلاج بالعطور، علاوةً على تقنيات من قبيل العلاج بالكريستال، والتخيل، والعلاجات الشعبية القديمة التي تستخدمها أقليات عرقية. ولا يتسع المجال هنا لإجراء تحليل كامل لكل من هذه الأساليب، لهذا سأحاول انتقاء بضعة أمثلة من أجل إيضاح نقاط عامة حول الأسلوب الذي تتداخل به العلاجات التكميلية والبديلة مع علاج السرطان، وقبل الشروع في هذا، يجدر بنا إلقاء الضوء على النطاق الهائل لاستخدام هذه العلاجات. في حين أن الدول قد تتباين فيما بينها، نجد أن استخدام هذه العلاجات في الولايات المتحدة مطابقًا على الأرجح إلى حد بعيد لاستخدامها في دول العالم المتقدم. ولما كان من السهل أن نحدِّدَ كَمَّ الإنفاق في الولايات المتحدة، فسوف أقدم تقسيمًا للأرقام الحديثة التي أصدرتها المعاهد القومية الأمريكية للصحة. والرقم الرئيسي هنا هو أن ٨٨ مليون أمريكي أنفقوا ٣٣٫٩ مليارات دولار على العلاجات التكميلية والبديلة خلال عام ٢٠٠٧، ويزيد هذا المبلغ عن ١٠٪ من إجمالي النفقات «النثرية» على الصحة في الولايات المتحدة، بالإضافة إلى ذلك أُنفِق ٢٣ مليار دولار أخرى على مكملات الفيتامينات والمعادن. ومع علمنا بالارتفاع الهائل في فواتير العلاج الطبي التي يواجهها المواطنون الأمريكيون، فمن المدهش حقًّا إنفاقهم مثل هذا المبلغ علاوة عليها. ووفقًا لسعر الصرف عام ٢٠٠٧، مبلغ كهذا كفيل بتوفير كل ما يحتاجه سكان المملكة المتحدة من رعاية صحية لمدة ٦ شهور تقريبًا. من الواضح أن هذه الأرقام ترتبط بالإنفاق الإجمالي، لا بالأموال التي ينفقها مرضى السرطان بالتحديد، ومع ذلك، فإنها تعطينا صورة جيدة عن المدى الذي ذهب إليه استخدام هذه العلاجات. وتُنفَق في جميع الدول الصناعية مبالغ مماثلة. فلماذا ينفق المواطنون في جميع المجتمعات الأكثر تحضرًا في العالم — الذين تُقدَّم لهم بوجه عام رعاية صحية، كما رأينا، تجعل أعمارهم تمتد حتى سن متأخرة — مثل هذه المبالغ الهائلة على علاجات إضافية، معظمها لم تثبت جدواه؟ من الواضح أنه في المجتمعات الأقل ثراءً، ربما تكون العلاجات الشعبية هي كل ما يمكن للمواطنين تحمل تكاليفه، ومن ثم ربما تكون هناك قوى أخرى تلعب دورًا في هذه المسألة.

قبل أن ننتقل لتناول هذه القضية، يجدر بنا إلقاء نظرة على تقسيم أوجه صرف هذه الأموال. ومرة أخرى، سأشير إلى أرقام الولايات المتحدة، ومن الواضح أن التقسيم قد يتباين، غير أني أؤمن بأن هذا سيعطينا فكرة عما يرغب الناس فيه. إذا تفهمنا هذا، فقد يفيدنا في تفسير التناقض الذي أشرنا إليه فيما سبق.

أكبر الفئات الواردة بالتقرير الأمريكي توصف بأنها «منتجات طبيعية من غير الفيتامينات أو المعادن»، ومن المفترض أنها علاجات عشبية مختلفة الأنواع، وكما ذكرنا من قبل، لا يشمل ذلك إنفاق ما يقرب من ٢٣ مليار دولار على مكملات الفيتامينات والمعادن كالسيلينيوم، ويُنفَق أيضًا ٤٫١ مليارات دولار على تقنيات تركز على الصحة الذهنية، سواءٌ أكانت مصحوبة برياضة — كاليوجا على سبيل المثال — أم لا. ومن الواضح أن مسألة انتماء هذه الأساليب إلى موضوعنا محل جدل؛ لأن الدافع هنا واضح؛ ألا وهو أنها تُشعِر المرء بالراحة. ولما كانت هذه فائدة في حد ذاتها، فلا أعتقد أن الأمر يستدعي مزيدًا من المناقشة، وينطبق ذلك أيضًا على ٠٫٢ مليار دولار تُنفَق على أساليب الاسترخاء.



شكل ٦-١: الإنفاق على العلاجات التكميلية والبديلة في الولايات المتحدة عام ٢٠٠٧.[1]

معظم ما يتبقى إما يندرج تحت تكاليف الممارسين (١١٫٩ مليار دولار) أو العلاج المثلي بقيمة ٢٫٩ مليار دولار (ليس من الواضح إن كانت هذه قيمة «الأدوية» نفسها أم إجمالي النفقات شاملة رسوم الممارسين). وأيًّا كان الأمر، فهذا مبلغ من المذهل أن ينفقه مجتمع مغرم باللجوء إلى القضاء كالمجتمع الأمريكي؛ فالطريق للحصول على ترخيص طويل وشاق لأي ممارس للطب التقليدي، وأي عقار حاصل على ترخيص يمر بإجراءات صارمة ليحصل على تصديق باستعماله، وعليه أن يبين خلالها مدى فعاليته وأمانه وصلاحيته لأداء الغرض منه. ومن ثم، فإن كلًّا من الممارس والمنتجات المستخدمة خاضعان لتنظيم صارم، والخروج على القواعد عقوبته جزاءات قاسية تُطبَّق على كل من الممارس وبائع الأدوية والأجهزة، وإخفاق أي منهم في الأداء وفقًا للمعيار المتوقع يؤدي إلى توقيع جزاءات قانونية وفي كثير من الأحيان مالية. في الطب التقليدي، لا تستطيع شركة أدوية قانونًا أن تبيع علاجًا للربو مثلًا دون أن تملك الدليل على أنه يؤدي وظيفته لفترة معقولة من الوقت.

أما فيما يتعلق بالطب البديل والتكميلي، فلا توجد في معظم الدول مثل هذه الاختبارات؛ فالتنظيم إما غائب أو داخلي على مستوى «التخصص». لا توجد اختبارات فعالية تُجرَى على أدوية الطب المثلي مثلًا. أما سبب عدم خضوع ممارسي هذه التخصصات لهذه القواعد الأساسية، فلا يزال سرًّا غامضًا. وحتى إذا طُبِّقت قواعد مختلفة، فإنك في مناحي الحياة الأخرى لكي تتقاضى ثمن سلعة أو خدمة ما على أساس أن لها خصائص معينة، ستخضع لعقوبة قانونية لو أن هذه السلعة أو الخدمة لم تحقق الغرض المُعلَن عنه.

الحقيقة أن ممارسي هذه الأساليب العلاجية يؤمنون فيما يبدو بأنها ناجحة، وكذلك مرضاهم؛ ومن ثم فإن العلاجات التكميلية والبديلة في الواقع أقرب إلى الدين منها إلى العلم، ولهذا يطول شرح أسباب حصانتها الواضحة من القانون، فالدين ذاته يتمتع بالدرجة نفسها من الامتياز القانوني في معظم البلدان. بالإضافة إلى ذلك، ثمة ظاهرة شهيرة تُلاحَظ في التجارب السريرية تسمى «أثر العلاج الوهمي». فالمرضى في التجارب المُعمَّاة، التي يحصل فيها بعضهم على حبوب وهمية، يشعرون غالبًا بالآثار المفيدة (والغريب أنهم في بعض الأحيان يشعرون بالآثار الجانبية الطفيفة) التي من المفترض أن يحققها العقار الفعال. ويكون هذا الأثر جوهريًّا في الغالب، وهو مُستحَب من عدة أوجه؛ فمن الواضح أنه لا يوجد خطر من حدوث آثار عكسية خطيرة مرتبطة بالعقار.

والجسم يداوي نفسه بنفسه؛ إذًا من الواضح أنه إذا اجتمع «ممارس» الطب البديل مع المريض في الاعتقاد بأن علاجًا ما ناجع، فإنه في الغالب سوف ينجح. فهل معنى ذلك أنها ممارسة نزيهة للمهنة؟ في رأيي الشخصي أنها ليست كذلك؛ فأنا أؤمن بأن هذه العلاجات يجب أن تخضع لنفس اختبارات الفعالية التي يخضع لها أي منتج آخر، سواءٌ أكان دوائيًّا أو غير ذلك.

بالإضافة إلى ذلك، فإن المسألة ليست أنه ما من ضرر من دواء غير فعال؛ فالأمر يتوقف على مدى تأثير ذلك على تغيير خطة علاج المريض. فمن الواضح أنه إذا اسْتُخْدِم الطب المثلي، فرضًا، في علاج حالة طفيفة تلتئم ذاتيًّا، مثل إصابة بالأنسجة الرخوة، فمن غير المحتمل في هذه الحالة وقوع ضرر بعيد المدى. أما إذا استُخدِم بديلًا لعلاج تقليدي في حالات كالسرطان أو الإيدز أو الدرن (مثلما ينادي بذلك بعض أنصاره)، فمن الواضح أنه يمكن أن يحدث تدهور لحالة المريض الذي يتخلى عندئذٍ عن علاج أكثر فعالية.

وكما ناقشنا من قبل، الطريقة القياسية المثلى لتقييم أي دواء، سواءٌ أكان تقليديًّا أم لا، تكمن في التجارب المُنضبطة الخاضعة للمراقبة. وتُستخدَم هذه التجارب على نطاق واسع لتقييم الأدوية التقليدية، لكنها استُخدِمت أيضًا في اختبار العلاجات التكميلية والبديلة، مثل العلاجات المثلية، وكذلك في اختبار تقنيات مثل الوخز بالإبر (حيث يكون الضابط وخزًا زائفًا بالإبر؛ أي وخز الإبرة في مكان خطأ).

إن الأساس الذي يقوم عليه العلاج المثلي هو «الدواء من جنس الداء»؛ فالممارسون لهذا العلاج يأخذون مركبات تحدث عارضًا ما — وليكن مثلًا الشعور بالغثيان — ثم يخففون المركبات الفعالة على نحو متتابع إلى أن تصبح خالية من أي جزيء من المادة الأصلية. ويزعم مؤيدو هذا العلاج أن عملية «إكساب القوة»، التي تدخل في صنع العلاج المثلي، تعمل بشكل أو بآخر على أن «تصطبغ» جزيئات الماء بخصائص لها تأثيرات دوائية. ومن المعتقد بوجه عام أن هذه التأثيرات تكون عكس الأعراض التي أحدثها المركب الذي بدأ به تركيب الدواء المثلي، ومن ثم فإن الدواء في المثال الذي بين أيدينا سيُستخدَم في علاج الغثيان. ولكي يكون علاج كهذا فعالًا، يتطلب الأمر إعادة صياغة للمادة العلمية الأساسية لعلوم الفيزياء والكيمياء وبيولوجيا الأنسجة، وهو أمر نفتقر إليه في الوقت الراهن. وحتى إذا سلمنا بأن معرفتنا بهذه الفروع المعرفية غير تامة، فمن المنطقي أن نتوقع وجود أدلة مستقاة من تجارب سريرية لاختبار الفعالية. وإذا كانت هناك براهين مقنعة على الفعالية من التجارب، فمن الواضح إذًا أن المعتقدات العلمية

التقليدية ستكون بحاجة إلى إعادة نظر لتستوعب الأدلة الجديدة؛ إذًا نحن بحاجة إلى فحص أدلة التجارب السريرية للعلاج المثلي.

لقد أُجري عدد من التجارب المنضبطة الخاضعة للمراقبة بالفعل على العلاج المثلي؛ ففي عام ٢٠٠٥، نشرت الدورية الطبية المرموقة «ذي لانسيت» مقالًا حلل نتائج ١١٠ تجارب تضمنت علاجًا وهميًّا أجريت على العلاج المثلي، وقورنت هذه التجارب بـ ١١٠ تجارب مشابهة في مجال الطب التقليدي (يُطلَق عليها في مراجع الطب المثلي «العلاج الإخلافي»؛ أي العلاج بما هو مخالف للمرض)، واختُتِم مقال «ذي لانسيت» باستنتاجات مؤداها أنه لا يوجد دليل على وجود تأثير متسق للعلاج المثلي لا يمكن أن نعزوه لأثر العقار الوهمي. وفي المقابل، كانت التجارب التي أجريت في مجال الطب التقليدي قادرة على إيضاح تأثيرات الأدوية التقليدية إضافةً للعلاج الوهمي في ظروف مماثلة. إذًا يبدو أن العلاج المثلي يحتل مكانة راسخة في فئة العلاج «البديل» مثلما يروج له ممارسوه بالضبط باعتباره بديلًا للطب التقليدي، ومع عدم وجود دليل على منفعة مؤكدة، يبدو اعتناق هذا الرأي تصرفًا غير مسئول، لا سيما إذا كان العلاج المثلي يُروج له على أنه يُستخدَم في علاج جميع الأمراض بما فيها حالات من المحتمل أن تؤدي للوفاة كالربو والدرن والإيدز. ويؤيد هذا الرأي هيئات مثل منظمة الصحة العالمية التي أصدرت حديثًا تحذيرًا من أن استخدام العلاج المثلي في علاج حالات كالدرن والملاريا ينطوي على خطورة، وقالت بما لا يدع مجالًا للشك إنه قد أسفر عن حالات وفاة؛ لذا فإنه على جميع المستويات، عند دراسة «علم» العلاج المثلي، يتضح أنه يفرض مشكلات بمقاييس العلم التقليدي، فلا يوجد له أساس فيزيائي متماسك يشرح أسلوب عمله، ولا أدلة مقنعة بناءً على تجارب تثبت فعاليته، وبالرغم من غياب هذه الأدلة، فإن العلاج المثلي متوفر في جهات الخدمات الصحية الوطنية بالمملكة المتحدة، ويؤمن بفعاليته الملايين، من بينهم أمير ويلز نفسه.

لماذا إذًا يتجه هذا العدد الكبير من المرضى إلى هذه الأنواع من العلاج؟ يتسم فهم معظم الناس للعلم بالسطحية، ويميلون إلى اعتبار مزاعم العلماء وممارسي الطب البديل بدائل صحيحة متساوية، وهذا الرأي مقصور بوجه خاص على علم الأحياء، فلا أحد يرغب في استخدام أساليب بديلة في الهندسة أو قيادة الطائرات مثلًا؛ فهم يتمسكون في هذه الحالة بقوانين الديناميكا الهوائية والطيارين المُدرَّبين، وأنا أؤمن أنه في كثير من الحالات — إن لم يكن أغلبها — يشعر الناس بيأس ويرغبون في إمساك العصا

من المنتصف؛ فالمرضى الذين يستنفدون خيارات المداواة التقليدية يسعون غالبًا لهذه العلاجات، ومن الواضح أنهم يقعون بسهولة فريسة للاستغلال، وكثيرًا ما تحتاج الأنواع المتطرفة من هذه العلاجات من المرضى السفر إلى دول تخضع فيها مثل هذه العلاجات لضوابط أقل صرامة من الدول التي يعيشون فيها، كالولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي.

يتبع المرضى أيضًا في أحيان كثيرة أساليب غذائية غير معتادة. وغالبًا ما يكون المنطق وراء ذلك — إن كان هناك منطق — مزيجًا من المقدمات والنتائج؛ فالمنطق الذي يشكل الأساس وراء هذه النظم الغذائية يكون في الغالب شيئًا من قبيل: خطر الإصابة بعدد من أنواع السرطان قد يزيد نتيجة لغياب العنصر (س) من الغذاء (أمر ممكن)، ومن ثم فإن تناول (س) سيعيد التوازن ويعالج السرطان، وهذا يدفع المرضى إلى تناول مكملات المعادن أو الفيتامينات مثلًا. وكمقترح، هذا الأمر على أقل تقدير قابل للاختبار، فيمكننا أن نجري تجربة على المكمل المعني، ونرى إن كان يؤثر على النتائج التي تعود على المرضى أم لا. ثمة فكرة شائعة أخرى وراء النظم الغذائية المقاومة للسرطان، وهي استبعاد مكون معين من مكونات الغذاء، مثل الدهن الحيواني، والمنطق هنا هو أن عددًا من السرطانات الشائعة ارتبط بزيادة الدهون الحيوانية في الطعام، ومن ثم فإن الامتناع عن تناول الدهون الحيوانية سيعالج السرطان (احتمال مستبعد)، واستخدام كلمة «تدخين» بدلًا من الدهون الحيوانية في حالة سرطان الرئة يصور مدى عبث هذه المقولة؛ فلو كان كل ما عليك فعله لعلاج سرطان الرئة هو أن تمتنع عن التدخين، لكانت أعداد من يتوفون بسببه أقل كثيرًا، لكن للأسف الإقلاعُ عن التدخين ليس له سوى تأثير بسيط للغاية على النتيجة المحزنة المتوقعة لمعظم حالات سرطان الرئة. وبالمثل، فإن الدليل على أن هذه الأنواع من النظم الغذائية المُستبعَد بعض عناصرها تؤثر على النجاة من السرطان من الواضح أنه غائب. وثمة مثال أحدث لاحظته لدى المرضى الذين يزورونني في عيادتي، ألا وهو الادعاء بأن تناول السكر ضار، لأنه «وقود» يغذي السرطان. ولما كانت جميع الكربوهيدرات المعقدة تُهضَم وتتحول إلى سكريات داخل الأمعاء قبل امتصاصها، فمن غير المرجح على الإطلاق أن يكون هذا علاجًا جيدًا، لا سيما أن أعضاء مثل الكبد والبنكرياس تنظم بكل صرامة مستويات السكر في الدم.

بالرغم من المنطق المعيب وغياب الأدلة، فالمرضى يتبعون في كثير من الأحيان أنظمة غذائية جديدة كرد فعل لتشخيص حالاتهم بأنها سرطان، ويتخلون غالبًا عن تناول أطعمة طالما استمتعوا بها عشرات السنين ليتبعوا نظامًا غذائيًّا معينًا بزعم

تحَلِّيه بخصائص مزيلة للسموم أو علاجية، أو يضيفون مكملات غذائية لتعزيز الآليات الدفاعية للجسم. وفي الحالات المتطرفة، نجد كلًّا من الممارسين والمؤيدين يروِّجون كثيرًا لهذه الأساليب بحماسة تقترب من حماسة المتدينين. والحقيقة أن التمسك بهذه المعتقدات يشبه في عدة أوجه التمسك بالعقيدة حيث تكون مكافأة الرفض والتضحية بالذات تحسنًا محتملًا في الصحة. ومثلما هو الحال في التمسك بالعقيدة، ليس من الضروري أن تظهر نتائج مباشرة؛ فالإيمان يكفي. هذا فضلًا عن أن عجز الأسلوب عن العمل بنجاح يمكن تفسيره بأنه إشارة إلى عدم الاجتهاد على نحو كافٍ في تطبيق النظام، وليس إشارة إلى افتقاره إلى الفعالية.

في عام ١٩٩٠، زرت مركز جيرسون في تيخوانا بالمكسيك ضمن فريق مكون من ثلاثة أفراد (اثنين من إخصائيي الأورام وطبيب نفسي). تقوم خطة جيرسون على خليط غريب من الغذاء المزيل للسموم (نظام نباتي، وعصائر فاكهة وخضر مهروسة، دون إضافة ملح) وشيء شديد الغرابة (حقن شرجية تُقدَّم بانتظام من القهوة الطازجة). لقد ابتكر دكتور ماكس جيرسون هذا النظام الغذائي لعلاج عِلل متنوعة من بينها داء السكري (وقد عالج ألبرت شوايتزر) والدرن، ومن المثير للسخرية أنه أُبعِد عن الولايات المتحدة؛ لأنه يناصر اتباع هذا النظام الغذائي لعلاج السكري، الذي كان يُعالَج آنذاك باتباع نظام غذائي عالي الدهون وقليل الكربوهيدرات، وتبين بعد ذلك أن نظام جيرسون الغذائي الغني بالألياف، ومنخفض الدهون، كان بالفعل علاجًا جيدًا للسكري، غير أن هذا الأمر لم يتضح إلا بعدها بسنوات عديدة، ويوضح لنا هذا بالفعل الحاجة إلى تقييم أساليب العلاج بأسلوب علمي؛ فعندما تم ذلك، برهن على قيمة الأنظمة الغذائية منخفضة الدهون والغنية بالكربوهيدرات في علاج السكري. لكن جيرسون بعد طرده من الولايات المتحدة، استمر في مناصرة العلاج في حالات أخرى متعددة، من بينها السرطان، والقلب، والتهاب المفاصل. وأجرى المعهد الأمريكي القومي للسرطان أبحاثه في عامي ١٩٤٧ و١٩٥٩ لتقييم نظام جيرسون الغذائي هل له أي تأثير على نتائج علاج السرطان، متوصلًا في المرتين إلى أنه لا يوجد دليل مقنع على تأثير العلاج، وتوصلنا في مراجعتنا للحالات التي انتقاها المركز عام ١٩٩٠ للاستنتاج نفسه، ونشرناه بدورية «ذي لانسيت» الطبية. ما من شك أن المرضى في المركز كانوا مؤمنين بأنهم يستفيدون، وإلى حد ما ولنفس الأسباب التي ذكرناها فيما سبق، كانوا يحصلون على فوائد نفسية جانبية بالفعل لشعورهم بأنهم أكثر سيطرة على مصيرهم، غير أن هذا الأمر له جانب

سيئ، وهو أن المرضى الذين يستثمرون الكثير من جهدهم وإيمانهم في هذه العلاجات يشعرون بلا شك أنهم أخفقوا على نحو ما عندما تسوء حالاتهم. هذا أمر مؤلم عادةً في حد ذاته، لكنه أحيانًا قد يدفعهم نحو تمسك أكثر تشددًا بالنظام معتقدين خطأً أنهم لو فعلوا ذلك، فسوف تتحسن حالتهم.

ثمة مشكلة أخرى تتعلق بالأساليب الغذائية المشابهة لعلاج جيرسون، فمع أن النظام الغذائي بشكل أو بآخر (على الأقل دون حقن القهوة الشرجية) يمكن اعتباره صحيًّا، فهو قد لا يكون ملائمًا لمرضى بعض أنواع السرطان؛ على سبيل المثال: مرضى سرطان البنكرياس يفقدون الوزن سريعًا. من ثم، فاتباع نظام غذائي يجعل الأشخاص الأصحاء يفقدون أوزانهم يكون ضارًّا جدًّا إذا كان فقدان الوزن أصلًا جزءًا من المشكلة التي يواجهها المريض. كذلك فإن العديد من المرضى — كما أشرنا من قبل — يميلون إلى «المزج والتوفيق» بين العلاجات التقليدية والبديلة. فعلاجات مثل العلاج الكيماوي من الممكن أن تؤدي إلى مشاكل هضمية وتزيد من فقدان الوزن. من السهل إذًا أن نفهم أن النظام الغذائي الذي يحتوي على قدر كبير من الألياف، والمنخفض في السعرات الحرارية نسبيًّا، ربما لا يكون مثاليًّا في مثل هذه الظروف. وقد يزعم ممارس الطب البديل بالطبع أن المشكلة هنا تكمن في العلاج التقليدي، وليس البديل، وربما كان قوله هذا مقبولًا لو أن هذه العلاجات خضعت للتدقيق السليم مع إثبات فعاليتها. وفيما يتعلق بعلاج جيرسون، بالرغم من استخدامه لمدة ٩٠ عامًا، والعديد من تقارير الحالات المنشورة، والدراسات النقدية التي أجراها أكاديميون، لا توجد تجربة سريرية واحدة منشورة بشأنه، وأرى أنه — كما يحدث مع العقاقير — ينبغي على مؤيدي هذه العلاجات أن ينظموا تجارب، مثلما يلزم على شركات الأدوية إثبات الفعالية لتحصل على تراخيص لمنتجاتها. ربما يوجد مرضى يستفيدون بالفعل من النظم الغذائية البديلة، لكن في الوقت الراهن لا تزال الأدلة على ذلك غير كافية.

من الأمور وثيقة الصلة بالتغييرات في النظام الغذائي المكملاتُ الغذائية القائمة على الفيتامينات والمعادن أو الأخلاط العشبية (يُطلَق عليها أحيانًا المغذيات الدوائية). هذه الأنواع من العلاج يمكن أن تكون أكثر قابلية للتقييم السريري المعهود مقارنةً بأسلوب التغيير التام لنمط الحياة الذي تؤيده جماعات من أمثال معالجي جيرسون. وأبسط نوع من التكملة الغذائية يكون إما بالفيتامينات أو بالمعادن. والفيتامينات (وهي كلمة مشتقة من كلمتين مركبتين، هما "vital" بمعنى حيوي و"amines" وهي الأمينات)

مواد كيميائية موجودة بكميات متناهية الصغر في المواد الغذائية، وهي ضرورية للجسم من أجل المحافظة على الوظائف الطبيعية له. ومن الأمثلة الجيدة عليها فيتامين ج، وهو موجود في فواكه متنوعة، لا سيما الحمضيات. ويؤدي نقص فيتامين ج إلى الإصابة بوباء البحارة القدامى؛ مرض الإسقربوط، وهي حالة يتأخر فيها اندمال الجروح، وتصبح الأنسجة هشة ومهترئة وتنزف بسهولة، كما تنزف اللثة، وتتساقط الأسنان؛ إذ يعجز النسيج الذي يُعرَف بالنسيج «الضامِّ» عن ضم الأجزاء بعضها إلى بعض بطريقة سليمة. من الواضح إذًا أن فيتامين ج ضروري للحياة، لكن السؤال هنا هو: إذا كانت أجسامنا تتمتع بكمية كافية منه، فهل توجد فائدة من الحصول على المزيد؟ اقتنع العالم الحاصل على جائزة نوبل — لاينوس بولينج — بوجود فائدة لما يسمى ب «الجرعات الضخمة» من الفيتامين، وكان من المدافعين بشدة عن هذا الأسلوب في علاج مختلف الأمراض بدءًا من الزكام وصولًا إلى السرطان (جدير بالذكر أنه نال جائزة نوبل في الفيزياء وليس في الطب). والآن صار لدينا فرض جدلي قابل للاختبار، فيمكن وضع فيتامين ج في أقراص وتقييمه مثل أي دواء آخر. وقد جرى ذلك على نحو وافٍ في كثير من الدراسات، وكانت النتيجة سلبية لا لَبْس فيها: استخدام فيتامين ج بمستويات أعلى من الطبيعية كمكمل غذائي لم يفد في مقاومة السرطان (ولا أي مرض آخر). ومع ذلك، لا تمنع الأدلة المؤكدة على نقص الفعالية بأي حال ممارسي الطب البديل من الاستمرار في الترويج لاستخدام المركب، حسبما تؤكد معظم إحصائيات البحث السريعة على شبكة الإنترنت.

لقد تبين أيضًا أن إجراء التجارب على مركبات أبسط من ذلك — كالمعادن — أمر غاية في الصعوبة؛ على سبيل المثال: السيلينيوم موجود في الخضراوات، وهو مكون ضروري للأنسجة؛ إذ يلعب دورًا في الحفاظ على سلامة الأغشية الظِّهاريَّة، وهي الخلايا المبطنة لمختلف أنابيب الجسم وغدده. هذه الخلايا هي التي تنشأ فيها أنواع السرطان الشائعة، ومن ثم فإن نقص السيلينيوم — فيما يبدو — مرشح محتمل لأن يكون مكملًا غذائيًّا. وأشارت دراسات أخرى إلى أن الشعوب التي تعاني نقص مستويات السيلينيوم تتعرض لخطر أعلى من غيرها فيما يتعلق بالإصابة بالسرطان. وقد حفز هذا على إجراء تجارب على استخدام السيلينيوم كمكمل لدى مرضى السرطان، وثمة دراسة شهيرة على سرطان الجلد أظهرت أن المرضى الذين يحصلون على مقدار زائد من السيلينيوم انخفضت احتمالات إصابتهم بنوع آخر من السرطان، وهو سرطان البروستاتا، وكانت المشكلة أن هذا ليس ما كانت التجربة تعتزم دراسته، ولكنه مع ذلك كان كافيًا لتحفيز

الرجال القلقين بشأن غدد البروستاتا لديهم للحصول على كميات ضخمة من السيلينيوم. وللتأكيد على هذا التأثير، أُجريت دراسة كبرى تحت اسم «سيليكت» في الولايات المتحدة لفحص مكملين غذائيين هما السيلينيوم وفيتامين هـ، وبعد تعيين ٣٠ ألف رجل لتلك الدراسة — حيث خُصِّص لكل منهم أحد هذين المكملين، أو كلاهما معًا، أو عدم الحصول على أي منهما، مع اتباع أسلوب التعمية — أوقفت لجنة مراقبة الأمان والبيانات الدراسة. وبالوصول لهذه المرحلة، كانت قد جرت متابعة الرجال لفترة بلغت في المتوسط خمس سنوات؛ فاكتشفت اللجنة أن الأمر لم يقتصر فحسب على عدم وجود أي فائدة من الحصول على أيٍ من المكملين، بل ما كان أكثر إزعاجًا هو احتمال أن يكون هناك ارتفاع طفيف في احتمال الإصابة بسرطان البروستاتا بسبب السيلينيوم، بل احتمال ارتفاع خطر الإصابة بالسكري مع تناول فيتامين هـ، وهو الأمر الذي لم يكن متوقعًا.

لكن هذا ليس بالضرورة فصل الخطاب في المسألة؛ ففي أمريكا الشمالية تعد مستويات السيلينيوم في الطعام مرتفعة نسبيًّا، ومن ثم فإن الحصول على المزيد منه ربما لا يحقق فائدة مثلما هو الحال في أوروبا حيث مستويات السيلينيوم في الطعام أقل (يتعلق الفارق بمستويات السيلينيوم في التربة التي تُزرَع فيها الخضراوات). علاوة على ذلك، يمكن تزويد الناس بالسيلينيوم في صورته الكيميائية الخالصة أو ما يُعرَف بمركب متحد مع مواد عضوية أقرب إلى الشكل الذي يحصل عليه المرء من الطعام؛ إذًا، كل ما نعلمه حقًّا وعلى نحو مؤكد هو أن نوع الأقراص المحدد الذي استخدِم في تجربة «سيليكت» لم يقِ رجال أمريكا الشمالية من السرطان. ولا تزال التجارب الأخرى مستمرة على كلا المركبين؛ فعلى سبيل المثال: تدرس مجموعتنا كلًّا من السيلينيوم وفيتامين هـ لدى النساء والرجال المصابين بسرطان المثانة في مراحله المبكرة (وهو مرتبط أيضًا بنقص كليهما في الغذاء) لمعرفة إن كانت المكملات في استطاعتها الوقاية من تجدد الإصابة بالسرطان أم لا.

ورأيي الشخصي أنه في أغلب الأحوال في العالم المتقدم، ستصبح مستويات معظم الفيتامينات والمعادن متاحة بمقادير كافية في معظم الأغذية، وبخاصة مع علمنا بالميل المتزايد نحو الإفراط في استهلاك السعرات الحرارية، وأي تأثير للمكملات تحت هذه الظروف من المرجح أن يكون ضئيلًا؛ إذ إن معظم النظم الغذائية ستحتوي بالفعل على فائض يزيد أصلًا عما يحتاج إليه الإنسان. وهذا هو السبب وراء الصعوبة البالغة في الحصول على برهان مؤكد من التجارب. وكما هو الحال مع أمور أخرى كثيرة في الحياة،

الشيء الذي يبدو في البداية شديد البساطة يتحول بعد ذلك إلى شيء أكثر تعقيدًا كلما نظرت إليه عن قرب. هذا الغموض يغذي بالطبع السوق بالمكملات الغذائية، فما الذي يمكن أن يكون أكثر أمانًا من الحصول على المزيد من الفيتامينات والمعادن «الطبيعية»؟ وإذا كان ذوو المعاطف البيضاء (مع أننا لم نعد في الغالب نرتديها) ليسوا على يقين، فلماذا لا نحصل عليها كإجراء وقائي؟

ماذا عن العلاجات العشبية؟ تتمتع هذه العلاجات بالطبع بالجاذبية من منطلق أنها إلى حد ما أكثر «طبيعية» من المنتجات الدوائية القاسية المُخلَّقة كيميائيًّا. لكن هذا المنطق معيب في جوهره؛ فلا يوجد شيء «لطيف» بالضرورة في عالم الطبيعة، وعليك بمشاهدة أي برنامج تليفزيوني عن الحياة البرية كي تتأكد من ذلك. فصفة «الطبيعية» ليس لها بالفعل أي معنى في هذا السياق؛ الظروف هي التي تحكم كل شيء؛ على سبيل المثال: التسمم الغذائي حالة عدوى ميكروبية تصيب الأمعاء وتسبب متاعب جمة، وقد تسفر عن الوفاة، غير أن سم «البوتولينيوم» يُستخدَم لمنح الناس مظهرًا أكثر جمالًا، وهو بالتأكيد أكثر أمنًا نسبيًّا كمنتج دوائي؛ إذًا، المنتج الدوائي أكثر أمانًا بكثير من مصدره «الطبيعي»، وإذا كان هناك علاج عشبي ناجح، فهذا بالطبع لأنه دواء (أو لنكن أكثر دقة، خليط من عدة عقاقير ذات أنشطة وآثار جانبية متنوعة).

أيضًا ما من حصانة خاصة لأي شيء لكونه قديمًا فحسب (كما لو كان طول فترة استخدامه قد أحاطته بهالة من نور)، ومن الأمثلة الجيدة على العلاجات الطبيعية قديمة العهد بندق الساحرة (الذي يحتوي على كمية وفيرة من حمض الساليسيليك، ويشتهر أكثر باسم الأسبرين)، وزهرة الخشخاش (وهي مصدر المورفين والديامورفين)، ونبات قفاز الثعلب، وقفاز الثعلب مثال جيد على المصادر القديمة للعقاقير؛ فثمة منقوع يُعرَف باسم «شاي شروبشير» يُصنَع من أوراق نبات قفاز الثعلب ويُستخدَم منذ قرون في علاج عِلة تُعرَف باسم «الاستسقاء»، وهي تجمع للسوائل في الطرفين السفليين بالجسم، مصحوبًا بضيق تنفس، وهي الحالة التي تُعرَف الآن بهبوط القلب، ثم جاء علم القرن العشرين ليعزل المكونات الفعالة لهذا النبات، وهي عائلة من الكيماويات التي تسمى شبه قلويات الديجيتال، وأكثرها استخدامًا هو الديجوكسين، ولا تزال هذه العقاقير تشكِّل المكون الرئيسي في علاج هبوط القلب، ومع ذلك — على حد علمي — لم يعد هناك من يستخدم شاي شروبشير بدلًا من الديجوكسين.

ماذا عن عقاقير السرطان العشبية إذًا؟ حسنًا؛ أولًا: الكثير من عقاقير السرطان الكيماوي هي في الحقيقة خلاصات عشبية؛ على سبيل المثال: الفينكريستين، الذي

يُستخدَم لعلاج سرطانات الدم والجهاز اللمفاوي، يُستخلَص من نبات «العناقية»، والتاكسانات — التي تُستخدَم في العديد من السرطانات، من بينها سرطان الثدي والبروستاتا والرئة — تُستخلَص من لحاء شجرة الطقسوس وأوراقها، وهكذا. ومن ثم، كانت دراسة خواص الأعشاب مصدرًا مهمًّا ومثمرًا لبعضٍ من أقوى العقاقير. ومرة أخرى، فإن المصدر الطبيعي لهذه العقاقير لا يشكِّل دواءً عشبيًّا جيدًا؛ على سبيل المثال: أكل أوراق الطقسوس يجمع بين كونه صعبًا (فهي شديدة الصلابة) وسببًا محتملًا للوفاة، فثمة خيط رفيع بين التأثير المُعالِج المفيد والتأثير المهلك.

هذا وتوجد أمثلة على أدوية عشبية خضعت للاختبار في الدراسات يشغل أحدها اهتمامي بوجه خاص، وهو خليط أُطلِق عليه في البداية اسم «بي سي-إس بي إي إس» (وهي حروف لاتينية يشير الجزء الأول منها إلى الحروف الأولى من عبارة «سرطان البروستاتا» بالإنجليزية، والجزء الثاني لكلمة لاتينية تعني «أمل»). وزعم البعض أنه منتج من علاج عشبي صيني «قديم»، ويُسوَّق له على أنه يحافظ على «صحة البروستاتا». منذ حوالي ٢٠ عامًا، كان من الواضح أن المرضى — الذين شملتهم تجارب سرطان البروستاتا الرئيسية وكانوا يحصلون أيضًا على عقار «بي سي-إس بي إي إس» — كانوا يحققون فائدة من العلاج العشبي. وبالرغم من اسمه الذي يشمل كلمة سرطان، فصانعوه لم يختبروه مطلقًا كعلاج للسرطان، وإنما حصل على ترخيص كمكمل غذائي. وأكدت الأبحاث المعملية التي أُجريت بعد ذلك على أن هذا العقار سلك سلوكًا أشبه بسلوك الإستروجين، أو من الناحية الفنية، الإستروجين النباتي. ولعلنا نتذكر أن الإستروجينات تُستخدَم على نطاق واسع في علاج سرطانات البروستاتا، ومن ثم فإنه من المفهوم تمامًا أن يكون لعقار «بي سي-إس بي إي إس» آثار مضادة لسرطان البروستاتا. وأوضحت دراسة تفصيلية أُجريت على مرضى تناولوا الخليط آثاره على مستويات هرمون الذكورة، ومؤشر سرطان البروستاتا المتمثل في المستضد البروستاتي النوعي الذي يتفق مع الأساس الهرموني لعمله. ونُشِرت التحليلات السريرية والكيميائية في دورية «نيو إنجلاند جورنال أوف ميديسن»، ولعلها أهم دورية طبية في العالم.

شجع هذا النشر على إجراء تجربة تقارن بين «بي سي-إس بي إي إس» ونوع حقيقي من الإستروجين يُسمَّى «ستيلبوستيرول» لدى مرضى سرطان البروستاتا المتقدم، وبدأت التجربة، غير أنها أُوقفت مبكرًا نتيجة لوجود مستويات بالغة الضآلة من تلوث «بي سي-إس بي إي إس» بالستيلبوستيرول؛ فأغلقت السلطات التنظيمية في الولايات

المتحدة شركة «بوتانيكال لابوراتوريز»، وهي الجهة المُصنِّعة، منهيةً بذلك أي احتمال لاستكمال الدراسة. وثمة جوانب محيرة في هذه القصة؛ فعقار «بي سي-إس بي إي إس» ظل يُصنَّع سنوات دون الكشف عن أي آثار عكسية له، والتحليل الذي ورد في مقال دورية «نيو إنجلاند جورنال» لم يصل إلى أي تلوث بالستيلبوستيرول، هذا فضلًا عن أن التجربة حتى النقطة التي توقفت عندها أشارت إلى تفوق «بي سي-إس بي إي إس» على الستيلبوستيرول، وهي نتيجة لا تتفق مع كون التأثيرات السريرية جاءت نتيجة تلوث بالستيلبوستيرول، حسبما ذكر بعض المعلقين.

إن المشكلة التي تواجهنا مع مركبات مثل «بي سي-إس بي إي إس» هي أنها لا تحصل على ترخيص باستخدامها إلا كمواد غذائية؛ ومن ثم فإنها لا تخضع لصور التقييم التي يلزم على أي عقار أن يخضع لها، كذلك فإن المستحضر يكون خليطًا من الخلاصات العشبية؛ الأمر الذي يطرح التساؤل عن عدد المكونات في الخليط المطلوب وجودها فعلًا حتى نشاهد الآثار السريرية التي لا يرقى إليها شك (والتي شملت بعض الآثار العكسية المعروفة لمركبات الإستروجين، مثل تكون جلطات في الأوردة العميقة). إن مثال شاي شروبشير والديجوكسين يصور لنا المسار المحتمل للتطوير، بالطبع ربما يستغرق الكشف عن هذا سنوات عديدة، ويتطلب إنفاق مبالغ طائلة من أموال الرعاية الصحية، وربما يكون هذا دون حماية لبراءات الاختراع للسماح للشركات بتمويل تكلفتها؛ لذا فمن المحتمل ألا نعلم مطلقًا المكونات الحقيقية الفعالة الموجودة في «بي سي-إس بي إي إس». علاوة على ذلك، مع أن المركب بدت له قيمة سريرية، فهو لم يعد متوافرًا، وإن كان عدد من المركبات المشابهة (التي تحمل أسماءً متنوعة، من بينها «بي سي-هوب»، والجزء الثاني من الاسم كلمة إنجليزية تعني «أمل» في إشارة للاسم الأصلي للمركب) قد ظهر في السوق، ويستخدمها المرضى على نطاق واسع. أما مسألة إن كانت هذه العقاقير المستنسخة مطابقة فعلًا للمنتج الأصلي أم لا، فهذا أمر لا سبيل لنا إلى معرفته مطلقًا، فمع تناول المرضى لهذه العقاقير في الغالب دون إشراف طبي، لا توجد لدينا مجموعة متسقة من المراجع عن الجرعات، والآثار العكسية، وما إلى ذلك. وعلاوة على ذلك، لما كانت هذه المركبات أخلاطًا من الأعشاب، فإنه حتى إذا كانت المكونات متطابقة في الوزن، فلا يوجد ما يضمن أن تكون المكونات النشطة فعليًّا هي ذاتها في كل تشغيلة تالية؛ فأي شخص يملك حديقة يعلم أن تفاوتًا يظهر من عام لآخر في النباتات التي يزرعها في نفس قطعة الأرض. ومن الصعب أن نرى أي سبيل متسق للتقدم مع

علمنا بطبيعة العلاجات العشبية وبيئة منح التراخيص الحالية، وليس من المرجح أن تصطف الشركات في طابور كي تجري التجارب على علاجاتها العشبية مستقبلًا بعد علمها بما جرى لشركة «بوتانيكال لابوراتوريز» بخصوص عقار «بي سي-إس بي إي إس». وبالمثل، فإن تكاليف تحويل خليط عشبي إلى عقار دوائي عادي لا يتمتع بأي حماية لبراءة اختراع تحول دون إقبال أحد عليه، وسيواصل قطاع الأدوية — بالطبع — فحص الأعشاب بحثًا عن خواص دوائية نافعة، لكن التطوير اللاحق سيكون الهدف منه التوصل لمركب كيميائي واحد وليس منقوعًا عشبيًّا، وأظن أن هذه المركبات ستظل إلى الأبد قابعة في خلفية المشهد بين الطب التقليدي وممارسي الطب البديل. وهذا أمر مؤسف؛ لأنه في ظل الأعداد الكبيرة من العلاجات عديمة الفعالية، مثل خلاصات نبات الدِبق، ما من شك أنه سيكون من بينها مركبات يمكن أن يكون لها نشاط ذو قيمة، مثل عقار «بي سي-إس بي إي إس».

في الختام، يمكن القول إن أساليب العلاج التكميلية والبديلة تشكِّل نشاطًا كبيرًا وذا أهمية اقتصادية في اقتصاديات الصحة، ومع ذلك من الصعب التوصل إلى أدلة صريحة على وجود فائدة لأغلب العلاجات من هذا النوع، هذا فضلًا عن أنه في بعض الحالات، ثمة أدلة قوية على «غياب» الفائدة تمامًا، ومع ذلك فإن قطاعًا كبيرًا من مرضى السرطان يستخدمون هذه العلاجات أدوية مساعدة للعقاقير التقليدية (وأحيانًا بديلًا لها)، وبجانب هذه التدخلات شبه الطبية، يوجد مجال آخر من النظم الغذائية المُعدَّلة، والمكملات الغذائية، والعلاجات العشبية، وهي تفتقر في الغالب أيضًا إلى أساس من البراهين. ومن المهم فهم استخدام هذه العلاجات لأنها قد تسبب اللبس في نتائج التجارب التي تُجرَى على علاج السرطان، وقد تتدخل في النتائج التي يحققها العلاج التقليدي، سواءٌ بتحسينها (وهذا نادر) أو بجعلها أسوأ.

هوامش

(1) © National Center for Complementary and Alternative Medicine, NIH, DHHS.

قراءات إضافية

(١) اعتبارات عامة

There are many books about cancer on the market, mostly split between books aimed at patients and their carers and books aimed at health professionals. I do not propose to list books in the first category as they are extremely numerous, needs are personal, and also vary by country of residence. I have listed books on the technical side, and again these vary hugely – the needs of a nursing student are different from the sort of reference tome required by an oncology researcher or consultant. I have split the list into reference books and more accessible paperback works.

(٢) تفصيل المراجع

Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, Robert A. Weinberg, and Ronald A. DePinho, *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 2 vols, 8th edn. (Philadelphia and London: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008). This is a very substantial textbook covering all aspects of cancer from causation to treatment of specific diseases.

Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, and Luther W. Brady, *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th edn.

(Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008). Another comprehensive text giving in-depth coverage of the technical background to radiotherapy and the detailed clinical application by disease.

Leslie H. Sobin, Mary K. Gospodarowicz, and Christian Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours: UICC International Union Against Cancer*, 7th edn. (Chichester: Wiley-Blackwell, 2010). Cancer cases are categorized using standardized systems to allow comparison of results from different studies. This reference book gives the most widely used classification system for all the recognized groups of cancers.

Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter, *Molecular Biology of the Cell*, 5th edn. (New York: Garland Science, 2008). Probably the definitive reference book on cell biology.

Robert A. Weinberg, *The Biology of Cancer* (New York: Garland Science, 2006). Probably the definitive text on cancer biology by one of the world's leading cancer researchers.

M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin, J. Ferlay, and M. Heanue, *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. 9 (Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2009). Detailed reference book on patterns of cancer incidence.

(٣) كتب أقصر وأسهل

Terrence Priestman, *Cancer Chemotherapy in Clinical Practice* (London: Springer, 2008).

Anthony J. Neal and Peter J. Hoskin, *Clinical Oncology: Basic Principles and Practice*, 4th edn. (London: Hodder Arnold, 2009).

Margaret Knowles and Peter Selby (eds.), *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, 4th edn. (Oxford: Oxford University Press, 2005).

Betty Kirkwood and Jonathan Sterne, *Essential Medical Statistics*, 2nd edn. (Chichester: Wiley-Blackwell, 2003).

Trisha Greenhalgh, *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*, 4th edn. (Chichester: Wiley-Blackwell, 2010).

Nicholas Bosanquet and Karol Sikora, *The Economics of Cancer Care* (Cambridge: Cambridge University Press, 2010).

(٤) قراءات أخرى

Ben Goldacre, *Bad Science* (London: Harper Perennial, 2009). A superb exposé of the world of alternative medicine and quackery.

(٥) مواقع الويب

I have not included recommended books for patients and carers as these are rather a personal thing. For recently diagnosed patients, or those seeking information for relatives or other loved ones, the best initial source is probably the Internet, as information there is likely to be up to date and accurate, if sensible websites are used as sources. Factors to be considered when looking at websites should include the provider of the information. In particular, is the site selling or supporting a viewpoint or is it independent? Many large private hospitals, particularly in the United States, put up sites that include information for patients but may be biased towards treatments they themselves provide. Charities are less likely to be biased in this regard as they should have no financial interest

in treatments, but may be slanted by fundraising needs. Government-backed sites may have different agendas again, perhaps with a need to downplay demand for expensive emergent therapies. It is also worth noting that treatment patterns (and hence emphasis) will vary somewhat by country; for example, surgery is the mainstay of therapy for advanced bladder cancer in most countries but accounts for only about half of the treatments in the UK. With all this in mind, it is worth consulting a few websites to compare information. Suggested initial sites:

CancerHelp UK (www.cancerhelp.org.uk/) (accessed 21 January 2011). UK-based site supported by Cancer Research UK with comprehensive information on all aspects of cancer and its treatment. The site includes a listing of all trials recruiting in the UK. The site is written in plain English for a lay audience but is multi-layered, allowing considerable depth of information. The site includes links to websites in other languages and countries.

The US National Cancer Institute (www.cancer.gov) (accessed 21 January 2011). Very comprehensive site with, of course, an American perspective. Includes a large clinical trials database for those seeking entry into a study. Also includes information in Spanish, as well as educational materials, and sections for physicians.